

# Evaluación de distintas estrategias de vacunación frente a rotavirus en España. Seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia

(Evaluation of several  
vaccination strategies against  
rotavirus in Spain. Safety,  
efficacy, effectiveness and  
efficiency)

**AETS-ISCIII**

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias



# Evaluación de distintas estrategias de vacunación frente a rotavirus en España. Seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia

(Evaluation of several  
vaccination strategies against  
rotavirus in Spain. Safety,  
efficacy, effectiveness and  
efficiency)

**AETS-ISCIH**

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias



GOBIERNO  
DE ESPAÑA



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PROCEDIMIENTOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



AETS Agencia de Evaluación  
Instituto de Salud  
7 IS de Tecnologías Sanitarias  
Carlos III

Evaluación de distintas estrategias de vacunación frente a rotavirus en España. Seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia. Montserrat Carmona Rodríguez. Esther Elena García Carpintero. Enrique Alcalde Cabero. Alejandro Martínez Portillo. Lidia García Pérez. Renata Linertová. Iñaki Imaz-Iglesia. Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. 2022.

Palabras Clave: 1. Vacuna; 2. Rotavirus; 3. Gastroenteritis aguda 4.Eficacia; 5.Seguridad; 6.Coste-utilidad; 7.Revisión sistemática.

**Dirección AETS: Luis M<sup>a</sup> Sánchez Gómez**

Autores: Montserrat Carmona Rodríguez. Esther Elena García Carpintero. Enrique Alcalde Cabero. Alejandro Martínez Portillo. Lidia García Pérez. Renata Linertová. Iñaki Imaz-Iglesia. Coordinación y gestión del proyecto: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Instituto de Salud "Carlos III"). Apoyo y gestión documental: Esther Elena García Carpintero

**Revisión del informe**

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión por:

Abián Montesdeoca Melián

Aurora Limia Gómez

Ana Fernández Dueñas

Ana Isabel Hijas Gómez

**Convenio de colaboración/financiación:**

Este documento ha sido realizado la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 26 de mayo de 2021.

**Para citar este informe:**

Carmona-Rodríguez M, García-Carpintero EE., Alcalde-Cabero E., Martínez-Portillo A., García-Pérez, L. Linertová, R. Imaz-Iglesia, I. Evaluación de distintas estrategias de vacunación frente a rotavirus en España. Seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Ministerio de Sanidad. Madrid. 2022. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**Declaración de conflicto de interés:**

Los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

**Fecha de edición:** 31 de Mayo de 2022

**Edita:** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII

**Instituto de Salud Carlos III**

NIPO pdf: 834220187

NIPO Epub: 834220171

**Ministerio de Sanidad**

NIPO pdf: 133-22-097-9

NIPO Epub: 133-22-096-3

Contacto: [montse.carmona@isciii.es](mailto:montse.carmona@isciii.es)

# Índice

<b>1. RESUMEN</b> .....	11
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	25
2.1. Problema de salud .....	25
2.1.1. La infección por Rotavirus .....	25
2.1.2. Epidemiología de las GEA por Rotavirus .....	26
2.1.2.1. GEA por rotavirus en el mundo .....	26
2.1.2.2. GEA por rotavirus en España .....	28
2.2. Descripción de la tecnología .....	34
2.2.1. ROTARIX® (vacuna contra rotavirus monovalente humana) .....	35
2.2.2. ROTATEQ® (vacuna contra rotavirus pentavalente bovina- humana) .....	36
2.3. Uso actual de la tecnología .....	37
2.3.1. Vacunación frente al rotavirus en el mundo .....	38
2.3.1.1. Calendarios de países desarrollados, excepto miembros del Espacio Económico Europeo .....	39
2.3.1.2. Vacunación frente al rotavirus en países del Espacio Económico Europeo .....	40
2.3.1.3. Situación en España .....	42
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	48
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	49
4.1. Objetivos generales .....	49
4.2. Alcance .....	49
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	50
5.1. Revisión sistemática de la literatura sobre eficacia, efectividad y seguridad .....	50
5.1.1. Criterios de selección de estudios .....	50
5.1.2. Criterios de exclusión .....	51
5.1.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda .....	52
5.1.4. Selección de estudios .....	53
5.1.5. Evaluación de la calidad de los estudios .....	53
5.1.6. Extracción de datos .....	54
5.1.7. Síntesis de los datos .....	54
5.2. Revisión sistemática de la literatura sobre eficiencia .....	55
5.2.1. Criterios de selección de estudios .....	55
5.2.2. Criterios de exclusión .....	55

5.2.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda .....	56
5.2.4. Selección de estudios .....	57
5.2.5. Evaluación de la relevancia y aplicabilidad de los estudios .....	57
5.2.6. Evaluación de la calidad metodológica .....	58
5.2.7. Extracción de datos .....	59
5.2.8. Síntesis de los datos .....	59
5.3. Análisis coste-utilidad .....	59
5.3.1. Diseño .....	60
5.3.1.1. Estimación de las incidencias .....	63
5.3.1.2. Validación del modelo .....	68
5.3.1.3. Distinción entre las estrategias .....	69
5.3.1.4. Costes .....	71
5.3.1.5. Utilidades .....	73
5.3.1.6. Análisis .....	77
5.4. Análisis de Impacto Presupuestario .....	79
5.5. Perspectiva de los pacientes y aspectos organizativos, éticos y sociales .....	79
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>81</b>
6.1. Resultados de las revisiones sistemáticas sobre seguridad eficacia y efectividad .....	81
6.1.1. Descripción y calidad de los estudios seleccionados .....	83
6.1.1.1. Descripción de estudios sobre eficacia y seguridad .....	83
6.1.1.1.1. Descripción de los estudios sobre Rotarix® .....	83
6.1.1.1.2. Descripción de los estudios sobre RotaTeq® .....	85
6.1.1.2. Descripción estudios sobre efectividad .....	87
6.1.1.3. Descripción de los estudios observacionales sobre seguridad .....	89
6.1.2. Resultados de Eficacia .....	90
6.1.2.1. Resultados de eficacia de Rotarix® .....	90
6.1.2.2. Resultados de eficacia de RotaTeq® .....	95
6.1.3. Resultados de Efectividad .....	97
6.1.4. Resultados de Seguridad .....	102
6.1.4.1. Seguridad en ensayos clínicos aleatorizados .....	103
6.1.4.1.1. Rotarix® .....	103
6.1.4.1.2. RotaTeq® .....	108
6.1.4.2. Seguridad en estudios observacionales .....	111
6.2. Resultados de la revisión sistemática de la eficiencia .....	114
6.2.1. Descripción de los estudios seleccionados .....	117
6.2.2. Vacunación universal frente a no vacunación .....	123

6.2.3. Eficiencia de la estrategia de vacunación a población de riesgo ...	126
6.3. Resultados del análisis coste-utilidad para España .....	128
6.3.1. Resultados en número de eventos del caso base .....	129
6.3.2. Resultados en la relación coste-utilidad del caso base .....	134
6.3.2. Resultados del análisis de sensibilidad .....	136
6.3.4. Resultados del análisis de impacto presupuestario .....	141
6.4. Aspectos organizacionales, éticos, y sociales .....	143
6.5. Perspectiva de los pacientes y cuidadores .....	143
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	<b>145</b>
7.1. Seguridad .....	146
7.2. Eficacia y efectividad .....	147
7.3. Eficiencia .....	149
7.4. Impacto presupuestario y otros factores relevantes .....	155
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>157</b>
<b>9. CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES, COLABORADORES Y REVISORES EXTERNOS</b> .....	<b>159</b>
9.1. Autores .....	159
9.2. Revisores .....	160
<b>10. DECLARACIÓN DE INTERESES</b> .....	<b>161</b>
<b>11. REFERENCIAS</b> .....	<b>162</b>
<b>12. ANEXOS</b> .....	<b>184</b>
ANEXO 1. Estrategia de búsqueda .....	184
ANEXO 2. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas con AMSTAR 2 .....	190
ANEXO 3. Tablas de Evidencia GRADE PRO .....	193
ANEXO 4. Extracción datos de Ensayos Clínicos Aleatorizados sobre Rotarix® .....	197
ANEXO 5. Extracción datos de Ensayos Clínicos Aleatorizados sobre RotaTeq® .....	215
ANEXO 6. Cuestionario ISPOR sobre criterios de relevancia y aplicabilidad de evaluaciones económicas. ....	228
ANEXO 7. Evaluación por pares de la relevancia de las evaluaciones económicas .....	229
ANEXO 8. Resultados evaluaciones económicas .....	231
ANEXO 9. Evaluación de la calidad con CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) .....	236
ANEXO 10. INCIDENCIAS Y PROBABILIDADES .....	240
ANEXO 11. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. ....	244

# LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

---

ACB	Análisis coste-beneficio
ACE	Análisis coste-efectividad
ACU	Análisis coste-utilidad
AMCP	Academy of Managed Care Pharmacy (Estados Unidos)
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Review
ARN	Ácido Ribonucleico
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Estados Unidos)
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEUU	Estados Unidos
EINA	Estudios de Intervención No Aleatorizados
FDA	Food and Drug Administration (Estados Unidos)
GEA	Gastroenteritis aguda
GEA-RV	Gastroenteritis aguda por Rotavirus
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GSK	Glaxo Smith Kline
INAHTA	International network of Agencies for Health Technology Assessment
ISPOR	The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research
MSD	Merck, Sharp and Dome
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido)
NPC	National Pharmaceutical Council (Estados Unidos)
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICO	Pacientes, Intervención, Comparador y Outcomes
RCEI	Razón Coste Efectividad Incremental
RCUI	Razón Coste Utilidad Incremental
RS	Revisión Sistemática
RV1	Vacuna monovalente contra rotavirus humano: Rotarix®
RV5	Vacuna pentavalente contra rotavirus humano: RotaTeq®

---

# LISTA DE TABLAS

---

<i>Tabla 1 . Hospitalizaciones con diagnóstico de GEA y GEA-RV en menores de 5 años.*</i> .....	29
<i>Tabla 2 . Tasa media de hospitalizaciones por GEA-RV en España según periodos de comercialización de las vacunas.</i> .....	32
<i>Tabla 3 . Tasa de infección nosocomial por GEA-RV.</i> .....	33
<i>Tabla 4 . Número de países según la vacuna que se financia.</i> .....	38
<i>Tabla 5 . Recomendaciones y calendario de vacunación contra rotavirus en Europa.</i> .....	41
<i>Tabla 6 . Dosis de Rotarix® vendidas en farmacia.*</i> .....	43
<i>Tabla 7 . Dosis de Rotarix® vendidas al sistema sanitario público.*</i> .....	44
<i>Tabla 8 . Dosis de Rotateq® vendidas en farmacia.*</i> .....	45
<i>Tabla 9 . Dosis de Rotateq® vendidas al sistema sanitario público.*</i> .....	45
<i>Tabla 10 . Cobertura de vacunación frente a rotavirus en España en los últimos años.</i> .....	46
<i>Tabla 11 . Criterios de selección para la revisión de estudios de eficacia, efectividad y seguridad.</i> ..	51
<i>Tabla 12 . Criterios de selección de estudios para la revisión de eficiencia.</i> .....	55
<i>Tabla 13 . Incidencia de hospitalización por GEA-RV.</i> .....	64
<i>Tabla 14 . Fallecimientos por rotavirus.</i> .....	64
<i>Tabla 15 . Datos de incidencia de GEA-RV en menores de 5 años.</i> .....	65
<i>Tabla 16 . Probabilidades de transición.</i> .....	67
<i>Tabla 17 . Tasas de incidencia de infección por rotavirus por grupos de edad.</i> .....	67
<i>Tabla 18 . Probabilidades de transición en las tres estrategias evaluadas.</i> .....	71
<i>Tabla 19 . Costes medios unitarios por visita, ingreso o generados en un caso domiciliario.</i> .....	74
<i>Tabla 20 . Pérdida de utilidad por episodio de infección según distintas fuentes de la literatura científica.</i> .....	75
<i>Tabla 21 . Pérdidas de utilidad incorporadas en el modelo.</i> .....	76
<i>Tabla 22 . Resultados efectividad de la vacuna frente al riesgo de hospitalización por GEA-RV en países de baja mortalidad o alto nivel económico.</i> .....	99
<i>Tabla 23 . Resumen de los datos de eficacia/efectividad considerados para el modelo.</i> .....	102
<i>Tabla 24 . Descripción de eventos adversos graves en los estudios de Rotarix®.</i> .....	105
<i>Tabla 25 . Descripción de eventos adversos graves en RotaTeq®.</i> .....	110
<i>Tabla 26 . Descripción estudios incluidos.</i> .....	119
<i>Tabla 27 . Resultados de coste-utilidad de la vacunación universal vs. no vacunación.</i> .....	124
<i>Tabla 28 . Evaluaciones económicas que ofrecen resultados para Rotarix® y RotaTeq®.</i> .....	125
<i>Tabla 29 . Resultados de coste-utilidad en estudios con vacunación dirigida.</i> .....	128
<i>Tabla 30 . Resultados de las tres estrategias de vacunación para la vacuna Rotarix®.</i> .....	130
<i>Tabla 31 . Resultados de las tres estrategias de vacunación para la vacuna RotaTeq®.</i> .....	131
<i>Tabla 32 . Resultados de coste-utilidad de ambas vacunas desde la perspectiva social.</i> .....	135
<i>Tabla 33 . Resultados de coste-utilidad de ambas vacunas desde la perspectiva del sistema de salud.</i> .....	137
<i>Tabla 34 . Resultados más relevantes del análisis de sensibilidad.</i> .....	140
<i>Tabla 35 . Análisis del impacto presupuestario anual de pasar de la vacunación a población de riesgo a la vacunación universal para el sistema de salud.</i> .....	142

---

# LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Distribución geográfica de la mortalidad infantil por rotavirus.....	27
Figura 2. Tasa de hospitalizaciones de menores de 5 años con diagnóstico GEA-RV en España y proporción rotavirus sobre hospitalizaciones por GEA cualquier causa.....	31
Figura 3. Incorporación de la vacuna frente al rotavirus en el calendario nacional en el mundo. 110 países. Situación en enero de 2021 .....	38
Figura 4. Esquema del modelo de Markov de la estrategia de “No Vacunación”.....	62
Figura 5. Eventos producidos en los primeros cinco años de vida de una cohorte de recién nacidos no vacunados.....	68
Figura 6. Proceso de selección de estudios de eficacia, efectividad y seguridad (diagrama de flujo).....	82
Figura 7. Riesgo de sesgo de los ensayos incluidos.....	85
Figura 8. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV grave a 1 año.....	91
Figura 9. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV grave a 2 años.....	91
Figura 10. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV cualquier gravedad a 1 año.....	92
Figura 11. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV cualquier gravedad a 2 años.....	92
Figura 12. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA cualquier causa grave a 1 año.....	92
Figura 13. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV que precisa atención médica a 2 años.....	93
Figura 14. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV que precisa hospitalización a 1 año.....	94
Figura 15. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV que precisa hospitalización a 2 años.....	94
Figura 16. Eficacia RotaTeq® vs placebo. GEA-RV grave a 1 año.....	95
Figura 17. Eficacia RotaTeq® vs placebo. GEA-RV grave a 2 años.....	95
Figura 18. Eficacia RotaTeq® vs placebo. GEA-RV de cualquier gravedad a 1 año.....	96
Figura 19. Eficacia RotaTeq® vs placebo. GEA-RV de cualquier gravedad a 2 años.....	96
Figura 20. Meta-análisis de efectividad de Rotarix® para GEA-RV en estudios casos-contrroles....	99
Figura 21. Meta-análisis de efectividad de RotaTeq® para GEA-RV en estudios casos-contrroles..	100
Figura 22. Meta-análisis de efectividad de Rotarix® para hospitalización por GEA-RV en estudios casos-contrroles.....	100
Figura 23. Meta-análisis de efectividad de RotaTeq® para hospitalización por GEA-RV en estudios casos-contrroles.....	100
Figura 24. Meta-análisis de efectividad de Rotarix® para hospitalización por GEA-RV en estudios de cohortes.....	101
Figura 25. Meta-análisis de efectividad de RotaTeq® para hospitalización por GEA-RV en estudios de cohortes.....	101
Figura 26. Meta-análisis de efectividad de Rotarix® y RotaTeq® para GEA-RV en estudios casos-contrroles.....	101
Figura 27. Seguridad Rotarix® vs placebo. RR de fallecimiento por cualquier causa.....	103

Figura 28. Seguridad Rotarix® vs placebo. Diferencia de riesgos de fallecimiento por cualquier causa.....	104
Figura 29. Seguridad Rotarix® vs placebo. Eventos adversos graves.....	104
Figura 30. Seguridad Rotarix® vs placebo. Eventos adversos graves que requieren interrumpir la vacunación.....	106
Figura 31. Seguridad Rotarix® vs placebo. Riesgo relativo de invaginación intestinal.....	107
Figura 32. Seguridad Rotarix® vs placebo. Diferencia de riesgos de invaginación intestinal.....	108
Figura 33. RotaTeq® vs placebo: Riesgo relativo de fallecimiento por cualquier causa.....	108
Figura 34. RotaTeq® vs placebo: Diferencia de riesgos de fallecimiento por cualquier causa.....	109
Figura 35. RotaTeq® vs placebo: eventos adversos graves.....	109
Figura 36. RotaTeq® vs placebo: eventos adversos graves que requieren la interrumpir de la vacunación.....	110
Figura 37. RotaTeq® vs placebo: invaginación intestinal.....	111
Figura 38. Proceso de selección de evaluaciones económicas (diagrama de flujo).....	116
Figura 39. Evolución de la cohorte bajo la estrategia “no vacunación” hasta los 100 años de edad.....	129
Figura 40. Número de infecciones y eventos observados en el modelo con la vacuna Rotarix®.....	130
Figura 41. Número de hospitalizaciones observados en el modelo con la vacuna Rotarix®.....	131
Figura 42. Número de infecciones y eventos observados en el modelo con la vacuna RotaTeq®.....	132
Figura 43. Número de hospitalizaciones observados en el modelo con la vacuna RotaTeq®.....	132
Figura 44. Plano coste-utilidad Rotarix® perspectiva social.....	134
Figura 45. Plano coste-utilidad RotaTeq® perspectiva social.....	135
Figura 46. Gráfico de tornado del RCUI para vacunación universal con Rotarix® vs. vacunación a población de riesgo desde la perspectiva social.....	138
Figura 47. Gráfico de tornado del RCUI para vacunación universal con RotaTeq® vs. vacunación a población de riesgo desde la perspectiva social.....	138

---

# 1. Resumen

## Introducción

En España, desde 2006, están comercializadas 2 vacunas contra rotavirus, Rotarix® (vacuna monovalente, comercializada por GlaxoSmithKline (GSK)) y RotaTeq® (vacuna pentavalente, comercializada por Merck Sharp and Dome (MSD)). La vacunación frente a rotavirus no está incluida como vacuna universal en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida en España, pero sí en el de vacunación en menores y adolescentes (< 18 años) con condiciones de riesgo. En concreto está indicada a partir de las 6 semanas de vida en nacidos entre las semanas 25-27 (según vacuna utilizada) y 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones.

## Objetivos

Este informe se realiza a solicitud del Ministerio de Sanidad para evaluar la conveniencia de implantar distintas estrategias vacunales frente a rotavirus en España. Los objetivos del informe son:

- Evaluar la seguridad, eficacia y efectividad de las vacunas frente a rotavirus en menores de un año.
- Evaluar la eficiencia de la vacunación universal y de la vacunación a población de riesgo en comparación con la no vacunación.
- Estimar el posible impacto presupuestario que podría tener la implantación de la vacunación universal frente a rotavirus en España.

## Metodología

### Revisiones sistemáticas

Se han llevado a cabo revisiones sistemáticas (RS) sobre seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia. Se han seleccionado aquellos estudios realizados en algún país de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). Se ha evaluado la calidad de las RS incluidas mediante la herramienta AMSTAR-2. El riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos fue evaluado con la herramienta de

Cochrane denominada Risk of Bias 2 (RoB-2). Para la evaluación global de la calidad de la evidencia se ha utilizado la metodología GRADE. En la RS de evaluaciones económicas se utilizó la herramienta de ISPOR que permite seleccionar estudios por su relevancia y aplicabilidad al contexto.

Los resultados se han sintetizado a través de meta-análisis cuando se disponía de varios estudios homogéneos para el mismo indicador. La selección y evaluación de calidad de los estudios fue realizada de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor.

## Evaluación económica y análisis de impacto presupuestario

Se ha realizado un análisis de coste-utilidad para España, mediante la elaboración de novo de un modelo de Markov en base al contexto español e incluyendo mayoritariamente información de nuestro país. El modelo compara tres estrategias: 1) no vacunación; 2) vacunación a población de riesgo y 3) vacunación universal.

Se analizan los resultados que se obtienen tanto con la vacuna RotaTeq® como Rotarix® desde dos perspectivas, la del Sistema Nacional de Salud (SNS) y la de la sociedad. El modelo es de ciclos anuales y sigue a una cohorte de recién nacidos hasta el final de la vida. Todos comienzan en el estado no infectado y pueden infectarse, permanecer sin infección o morir. El modelo se ha validado con la consulta a expertos y mediante la comparación de sus resultados en términos de incidencias con los datos obtenidos en la literatura.

Se ha asumido un umbral de disponibilidad a pagar de entre 22.000 y 25.000 €/AVAC. Se ha realizado un análisis de sensibilidad determinístico univariante sobre todas las variables que sustentan el modelo. Se ha evaluado el impacto presupuestario que supondría al SNS la aplicación de las estrategias de vacunación evaluadas.

# Resultados

## Seguridad

Se seleccionaron 22 ECA para la evaluación de seguridad, 13 que evaluaban Rotarix® con 73.608 participantes y 9 evaluaban RotaTeq® con 76.752 participantes. La calidad de los estudios fue moderada-alta. La confianza en la certeza de la evidencia fue valorada como alta para la mayoría de las medidas de resultado.

No se identificaron diferencias significativas entre los grupos de estudio (vacuna frente a placebo) en ninguno de los indicadores de seguridad (mortalidad, eventos adversos graves, invaginación intestinal y eventos adversos que requieren interrupción de la vacunación).

Se han seleccionado 4 RS que aportaban datos sobre la seguridad de las vacunas contra rotavirus mediante estudios observacionales. Todas ellas muestran que no hay diferencias entre vacunados y no vacunados en cuanto a mortalidad y eventos adversos graves.

## Eficacia

Se han seleccionado 22 ECA para la evaluación de eficacia. A continuación, se describen los principales resultados según vacuna.

**ROTARIX®:** Para la gastroenteritis aguda por rotavirus (GEA-RV) grave la eficacia de Rotarix® tras dos años de seguimiento es del 87%, pero disminuye al 66% para la GEA-RV de cualquier gravedad. Para las GEA-RV que requieren de atención médica Rotarix® ha mostrado una eficacia del 77% con dos años de seguimiento. En el caso de las hospitalizaciones por GEA-RV, la eficacia de Rotarix® es del 83% a los dos años.

**ROTATEQ®:** Para la GEA-RV grave la eficacia de RotaTeq® es del 94% tras dos años de seguimiento, pero disminuye al 64% para la GEA-RV de cualquier gravedad a los 2 años de seguimiento. Para las GEA-RV que requieren de atención médica, RotaTeq® ha mostrado una eficacia del 93%. En el caso de las hospitalizaciones por GEA-RV, la eficacia de RotaTeq® es del 96% tras 1 año de seguimiento.

## Efectividad

Se seleccionaron 3 RS de estudios observacionales de efectividad en países con baja mortalidad por GEA-RV o con un nivel económico alto. Los resultados de efectividad de las vacunas para GEA-RV grave y hospitalización por GEA-RV se encuentran entre el 65 y el 87% para Rotarix® y entre el 73 y el 96% para RotaTeq®.

En nuestro país, se observa que, con una cobertura de vacunación en torno al 60%, se obtiene una reducción en las tasas de hospitalización por GEA-RV cercana al 30% en los últimos años.

## Revisión sistemática de eficiencia

Se han seleccionado 16 evaluaciones económicas por cumplir los criterios de selección. La calidad metodológica fue moderada/alta. En relación con la comparación entre vacunación universal y no vacunación, se observa que una amplia mayoría de los estudios concluyen que la vacunación universal sería eficiente. Solo en dos de los 16 estudios, la Razón Coste-Utilidad Incremental (RCUI) obtenida es claramente desfavorable a la estrategia de vacunación universal. En cinco estudios se ofrecen resultados separados para Rotarix® y RotaTeq®, siendo la RCUI en todos ellos más favorable a Rotarix®.

Un único estudio, llevado a cabo en Holanda, evalúa la estrategia de vacunación a población de riesgo, si bien se aplica a un conjunto de población de riesgo más amplio que el incluido en la estrategia actualmente vigente en España. Los resultados de este estudio mostraron que la vacunación a población de riesgo es más eficiente que la no vacunación. Sin embargo, la estrategia de vacunación universal en comparación con la vacunación a población de riesgo o la no vacunación, resultó ineficiente.

## Análisis coste-utilidad para España

La vacunación universal consigue mayor utilidad media que las otras dos estrategias evaluadas aunque a un coste mayor. Los incrementos de utilidad son iguales con las dos vacunas aunque el coste medio es claramente mayor con RotaTeq® que con Rotarix®.

La vacunación a población de riesgo con la vacuna Rotarix® es la única estrategia que con los precios actuales resulta eficiente. Con esta vacuna se obtiene un RCUI bajo la perspectiva social cuando se compara esta estrategia con la no vacunación de 23.638 €/AVAC. Con la vacuna RotaTeq® para la misma comparación y perspectiva se obtiene un RCUI de 32.008 €/AVAC.

La vacunación universal resulta ineficiente con las dos vacunas en comparación con cualquiera de las otras dos estrategias, y tanto bajo la perspectiva social como bajo la perspectiva del SNS. Pasar de la vacunación a población de riesgo a la vacunación universal bajo la perspectiva social conseguiría cada AVAC adicional a un coste medio de 57.631 € con Rotarix® y 69.068 € con RotaTeq®, valores que se encuentran por encima del umbral de coste-efectividad propuesto para España. Los análisis desde la perspectiva del SNS proporcionan ratios por encima del umbral en todos los casos contemplados en el caso base.

Sin embargo, la estrategia de vacunación a población de riesgo tendría una repercusión mucho menor en eventos clínicos que la vacunación universal. Pasar de la no vacunación a la vacunación a población de riesgo evitaría entre un 2,9% y un 3,4% de las hospitalizaciones según si la vacunación fuera con Rotarix® o con RotaTeq®. Pasar de la vacunación a población de riesgo a la vacunación universal permitiría reducir entre un 63,5 y un 65,6% las hospitalizaciones por GEA-RV para la vacunación con Rotarix® o con RotaTeq®, respectivamente.

El análisis de sensibilidad realizado sobre todos los parámetros del modelo nos indica que la evaluación es robusta al no haber ninguna variable, salvo el precio, que dentro de los rangos identificados en la revisión de la literatura modifique los resultados de forma sustancial. La vacunación a población de riesgo con RotaTeq® sería eficiente a un precio entre 184,9 y 192 € la vacunación completa. La vacunación universal sería eficiente en España con precios para la vacunación completa entre 111,85 y 118,20 € con Rotarix® y entre 108,70 y 115,50 € y con RotaTeq®.

## Análisis del impacto presupuestario

La implantación de la vacunación universal supondría, con los actuales precios de las vacunas, un impacto presupuestario anual para el SNS de entre 49,3 y 56,7 millones de euros según la vacunación se realice con Rotarix® o con Rotateq®. Con el precio resultante de nuestro análisis de sensibilidad, el impacto presupuestario se reduciría hasta cifras que podrían oscilar entre los 26,8 y los 28,7 millones de euros si la vacunación fuera con Rotarix® y entre los 27 y los 29,1 millones de euros si la vacunación fuera con RotaTeq®.

## Perspectiva de los pacientes y cuidadores

Se ha identificado información relevante en relación a la aceptabilidad de nuevas vacunas y en concreto de la vacuna contra rotavirus. El 52% de los padres de niños ingresados por gastroenteritis aguda (GEA) hubiera administrado la vacuna contra rotavirus aunque no fuera financiada. El 93% de los padres de niños ingresados pensaba que era necesario incluir la vacuna anti-rotavirus en el calendario de vacunación infantil, y el 80% estaría dispuesto a recomendarla a otros padres. Además, España se encuentra entre los países europeos con altas coberturas y aceptabilidad a los programas de vacunación.

## Aspectos organizativos, éticos y sociales

La introducción de la vacunación frente a rotavirus no llevaría grandes cambios organizativos asociados, dado que ambas vacunas pueden administrarse concomitantemente con otras vacunas o en visitas habitualmente previstas en los calendarios de revisión pediátrica, además ambas vacunas, Rotarix® y RotaTeq®, se conservan a temperaturas de refrigeración (2-8°C) y se administran por vía oral.

Las recomendaciones realizadas por sociedades científicas españolas han llevado a la adquisición privada de las vacunas por aproximadamente el 68% de las familias. La valoración de la inclusión de esta vacuna en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida en España debe considerar las actuales desigualdades en el acceso que se producen por este hecho.

## Conclusiones

- Las dos vacunas disponibles en España frente al rotavirus, Rotarix® y RotaTeq®, presentan un buen perfil de seguridad. La evidencia disponible no demuestra mayor presencia de eventos adversos, ni mayor mortalidad entre los vacunados frente a los que formaron parte del grupo placebo.
- Estas mismas vacunas han demostrado, con alta/moderada confianza en la certeza de la evidencia, una eficacia elevada en la prevención de GEA-RV.

- La revisión sistemática de la efectividad de las vacunas basada en estudios observacionales de gran tamaño estima resultados similares a los obtenidos en la revisión de la eficacia.
- En nuestro país se observa una reducción relevante en las tasas de hospitalización por GEA-RV en los últimos años, lo cual coincide a su vez con un incremento progresivo de la cobertura de vacunación hasta niveles elevados en 2020, aunque esta vacunación se lleva a cabo, mayoritariamente, por vía privada.
- Los resultados de la evaluación económica indican que en España con los actuales precios de las vacunas solo la vacunación a población de riesgo con Rotarix® sería eficiente. La vacunación a población de riesgo con RotaTeq® sería eficiente a un precio entre 184,9 y 192 € para la pauta completa.
- En comparación con el escenario de ausencia de vacunación, la vacunación universal conseguiría un impacto mucho mayor que la estrategia de vacunación a población de riesgo en cuanto a reducción de eventos clínicos.
- El análisis de sensibilidad, realizado sobre todos los parámetros del modelo, nos indica que la modelización económica es robusta al no haber ninguna variable, salvo el precio, que, dentro de los rangos identificados en la revisión de la literatura, modifique los resultados de forma sustancial.
- La vacunación universal sería eficiente con Rotarix® con precios entre 111,85 y 118,20 € la vacunación completa y con RotaTeq® entre 108,70 y 115,50 € la vacunación completa.
- La implantación de la vacunación universal supondría, con los actuales precios, un impacto presupuestario anual para el SNS de entre 49,3 y 56,7 millones de euros, en función de que la vacunación se realice con Rotarix® o con Rotateq®. Con la reducción de precio resultado del modelo económico, el análisis de impacto presupuestario oscilaría entre 26,8 y 28,7 millones de euros al año con Rotarix® y entre 27 y 29,1 millones de euros al año con RotaTeq®.
- Desde el punto de vista ético y social, la incorporación de la vacunación universal permitiría disminuir las actuales desigualdades en el acceso.

# Summary

## Introduction

Two rotavirus vaccines, Rotarix® (monovalent vaccine, marketed by GlaxoSmithKline (GSK)) and RotaTeq® (pentavalent vaccine, marketed by Merck Sharp and Dome (MSD)), have been marketed in Spain since 2006. Rotavirus vaccination is not included as a universal vaccine in the lifelong vaccination schedule in Spain, but it is included in the vaccination schedule for children and adolescents (< 18 years) at risk. Specifically, it is indicated from 6 weeks of life in children born between 25-27 weeks (depending on the vaccine used) and 32 weeks of gestation, clinically stable and without contraindications.

## Objectives

This report is carried out at the request of the Ministry of Health to evaluate the appropriateness of implementing different rotavirus vaccination strategies in Spain. The objectives of the report are:

- To evaluate the safety, efficacy and effectiveness of rotavirus vaccines in children under one year of age.
- To assess the efficiency of universal vaccination and vaccination of at-risk populations compared to non-vaccination.
- To estimate the possible budgetary impact of the implementation of universal vaccination against rotavirus in Spain.

## Methodology

### Systematic reviews

Systematic reviews (SR) on safety, efficacy, effectiveness and efficiency were carried out. Studies conducted in an Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) country were selected. The quality of the included SRs was assessed using the AMSTAR-2 tool. The risk of bias of the included randomised clinical trials was assessed with the Cochrane Risk of Bias 2 (RoB-2) tool. The GRADE methodology was used for the overall assessment of the quality of evidence. In the SR of economic evaluations, the ISPOR tool was used to select studies for their relevance and applicability to the context.

The results were synthesised through meta-analysis when several homogeneous studies were available for the same indicator. The selection and quality assessment of studies was carried out independently by two reviewers. When there was disagreement between the two, this was resolved after discussion, and when there was no consensus, a third reviewer was consulted.

## Economic evaluation and budget impact analysis

A cost-utility analysis has been carried out for Spain, through the de novo elaboration of a Markov model based on the Spanish context and including mostly information from our country. The model compares three strategies: 1) no vaccination; 2) vaccination of the population at risk; and 3) universal vaccination.

The results obtained with both the RotaTeq® and Rotarix® vaccines are analysed from two perspectives, that of the National Health System (NHS) and that of society. The model is an annual cycle model and follows a cohort of newborns until the end of life. They all start in the uninfected state and can become infected, remain uninfected or die. The model has been validated by consultation with experts and by comparing its results in terms of incidences with data obtained from the literature.

A willingness-to-pay threshold of €22,000 to €25,000/AVAC was assumed. A univariate deterministic sensitivity analysis was performed for all the variables underlying the model. The budgetary impact of implementing the vaccination strategies evaluated for the NHS was assessed.

## Results

### Safety

Twenty-two RCTs were selected for safety assessment, 13 evaluating Rotarix® with 73,608 participants and 9 evaluating RotaTeq® with 76,752 participants. The quality of the studies was moderate-high. Certainty of the evidence was assessed as high for most outcomes.

No significant differences were identified between the study groups (vaccine versus placebo) in any of the safety indicators (mortality, serious adverse events, intussusception and adverse events requiring discontinuation of vaccination).

Four SRs providing data on the safety of rotavirus vaccines have been selected from observational studies. All of them show that there is no difference between vaccinated and unvaccinated in terms of mortality and serious adverse events.

## Efficacy

Twenty-two RCTs have been selected for efficacy evaluation. The main results by vaccine are described below.

**ROTARIX®:** For severe acute rotavirus gastroenteritis (RV-AGE) the efficacy of Rotarix® after two years of follow-up is 87%, but decreases to 66% for all severities of RV-AGE. For RV-AGE requiring medical attention, Rotarix® has shown an efficacy of 77% with two years of follow-up. For hospital admissions for RV-AGE, the efficacy of Rotarix® is 83% at two years.

**ROTATEQ®:** For severe RV-AGE, the efficacy of RotaTeq® is 94% after two years of follow-up, but decreases to 64% for RV-AGE of any severity at 2 years of follow-up. For those with severe RV-AGE requiring medical attention, RotaTeq® has shown an efficacy of 93%. For hospital admissions for RV-AGE, the efficacy of RotaTeq® is 96% after 1 year of follow-up.

## Effectiveness

Three SR were selected from observational effectiveness studies in countries with low RV-AGE mortality or high economic status. The effectiveness results of the vaccines for severe RV-AGE and hospital admission due to RV-AGE are between 65% and 87% for Rotarix® and between 73% and 96% for RotaTeq®.

In our country, it is observed that, with a vaccination coverage of around 60%, a decreasing in the rates of hospital admission due to RV-AGE of around 30% has been obtained in recent years.

## Systematic review of efficiency

Sixteen economic evaluations were selected because they met the selection criteria. The methodological quality was moderate/high. Regarding the comparison between universal vaccination and non-vaccination, a large majority of studies concluded that universal vaccination would be efficient. In only two of the 16 studies is the Incremental Cost-Utility Ratio (ICUR) obtained clearly unfavourable to the universal vaccination strategy. In five studies, separate results are given for Rotarix® and RotaTeq®, with the ICUR in all of them being more favourable to Rotarix®.

A single study, carried out in the Netherlands, evaluates the vaccination strategy in at-risk populations, although it applies to a broader set of at-risk populations than those included in the strategy currently in force in Spain. The results of this study showed that vaccination of the at-risk population is more efficient than non-vaccination. However, the universal vaccination strategy compared to vaccination of at-risk population or non-vaccination was inefficient.

## Cost-utility analysis for Spain

Universal vaccination achieves higher average utility than the other two strategies evaluated, although at a higher cost. The increases in utility are the same with both vaccines, although the average cost is clearly higher with RotaTeq® than with Rotarix®.

Vaccination of at-risk populations with Rotarix® is the only strategy that is efficient at current prices. With this vaccine, when comparing this strategy with non-vaccination under the social perspective an ICUR of €23,638/QALY is obtained. With the RotaTeq® vaccine for the same comparison and perspective, an ICUR of €32,008/QALY is obtained.

Universal vaccination is inefficient with both vaccines compared to either of the other two strategies, both from a societal perspective and from an NHS perspective. Moving from at-risk population vaccination to universal vaccination under the societal perspective would achieve each additional QALY at an average cost of €57,631 with Rotarix® and €69,068 with RotaTeq®, values that are above the proposed cost-effectiveness threshold for Spain. Analyses from the NHS perspective provide ratios above the threshold in all cases considered in the base case.

However, the strategy of vaccinating at-risk populations would have a much lower impact on clinical events than universal vaccination. Switching from non-vaccination to vaccination of at-risk population would avoid between 2.9% and 3.4% of hospital admissions, depending on whether vaccination was with Rotarix® or RotaTeq®. Switching from vaccination of at-risk population to universal vaccination would reduce hospital admissions due to RV-AGE by 63.5% and 65.6% for Rotarix® or RotaTeq® vaccination, respectively.

The sensitivity analysis performed on all the parameters of the model indicates that the evaluation is robust as there is no variable, except for price that within the ranges identified in the literature review modifies the results substantially. Vaccination of at-risk population with RotaTeq® would be efficient at a price between €184.9 and €192 for full vaccination. Universal vaccination would be efficient in Spain with prices for full vaccination between 111.85 and 118.20 € with Rotarix® and between 108.70 and 115.50 € with RotaTeq®.

## Budgetary impact analysis

The implementation of universal vaccination would, at current vaccine prices, have an annual budgetary impact for the NHS of between 49.3 and 56.7 million euros depending on whether vaccination is carried out with Rotarix® or Rotateq®. At the price resulting from our sensitivity analysis, the budget impact would be reduced to data that could range between 26.8 and 28.7 million euros if vaccination is with Rotarix® and between 27 and 29.1 million euros if vaccination is with Rotateq®.

## Patient and caregiver perspective

Relevant information has been identified in relation to the acceptability of new vaccines and in particular rotavirus vaccine. 52% of parents of children admitted for acute gastroenteritis (AGE) would have administered the rotavirus vaccine even if it was not funded. 93% of parents of children admitted to hospital thought it was necessary to include rotavirus vaccine in the childhood immunisation schedule, and 80% would be willing to recommend it to other parents. Moreover, Spain is among the European countries with high coverage and acceptability of vaccination programmes.

## Organisational, ethical and social aspects

Introduction of rotavirus vaccination would not entail major associated organisational changes, given that both vaccines can be administered concomitantly with other vaccines or at visits usually scheduled in paediatric follow-up schedules, and that both vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, are kept at refrigerated temperatures (2-8°C) and they are administered orally.

The recommendations made by Spanish scientific societies have led to the private purchase of the vaccines by approximately 68% of families. The assessment of the inclusion of this vaccine in the lifelong vaccination schedule in Spain should take into account the current inequalities in access that occur as a result.

## Conclusions

- The two rotavirus vaccines available in Spain, Rotarix® and RotaTeq®, have a good safety profile. The available evidence does not show a higher incidence of adverse events or higher mortality among those vaccinated compared to those in the placebo group.
- These vaccines have demonstrated, with high/moderate certainty of the evidence, high efficacy in the prevention of RV-AGE.
- The systematic review of vaccine effectiveness based on large observational studies estimates similar results to those obtained in the review of efficacy.
- In Spain, there has been a significant decreasing in hospital admission rates for RV-AEV in recent years, which in turn coincides with a progressive increase in vaccination coverage to high levels in 2020, although this vaccination is mostly carried out privately.
- The results of the economic evaluation indicate that in Spain, at current vaccine prices, only vaccination of at-risk population with Rotarix® would be cost-effective. Vaccination of at-risk population with RotaTeq® would be efficient at a price between €184.9 and €192 for the full schedule.
- Compared to the no-vaccination scenario, universal vaccination would achieve a much greater impact than at-risk population vaccination strategy in terms of decreasing clinical events.

- The sensitivity analysis, performed with all model parameters, indicates that the economic modelling is robust as there is no variable, except price, which, within the ranges identified in the literature review, modifies the results substantially.
- Universal vaccination would be efficient with Rotarix® with prices between 111.85 and 118.20 € for full vaccination and with RotaTeq® between 108.70 and 115.50 € for full vaccination.
- Implementation of universal vaccination would, at current prices, have an annual budgetary impact for the NHS of between 49.3 and 56.7 million euros, depending on whether vaccination is carried out with Rotarix® or with Rotateq®. With the decreasing price resulting from the economic model, the budgetary impact would be between 26.8 and 28.7 million euros per year with Rotarix® and between 27 and 29.1 million euros per year with Rotateq®.
- From an ethical and social point of view, the introduction of universal vaccination would reduce the current inequalities in access.

## 2. Introducción

### 2.1. Problema de salud

#### 2.1.1. La infección por Rotavirus

El Rotavirus es un género de virus de ácido ribonucleico (ARN) de doble cadena de la familia Reoviridae. Tiene forma de icosaedro de triple capa. Su genoma consiste en 11 segmentos de ARN, que codifican seis proteínas de la cápside y seis no estructurales.

Serológicamente los rotavirus se clasifican en siete grupos (A-G) basándose en las propiedades antigénicas de la proteína VP6. Estos grupos, a su vez, se dividen en serotipos según las proteínas VP4 (serotipo P) y VP7 (serotipo G) que forman la capa externa del virus. Los grupos A, B y C son patógenos humanos, siendo el grupo A el más común en las infecciones humanas, representando más del 90% de las infecciones por rotavirus en niños. En cualquier caso, se observa en estos virus una gran diversidad y capacidad de cambio. Las combinaciones G/P más comunes de rotavirus humanos son: G1, G3 y G4 con P[8] (1,2).

La patogénesis del rotavirus comienza con la infección de células epiteliales de las vellosidades intestinales, donde el rotavirus se replica y acaba produciendo la lisis de las mismas, además de generar una enterotoxina que activa un estado secretor en los enterocitos. Todo ello conduce a la malabsorción intestinal causante de la diarrea (3). Las manifestaciones clínicas causadas por rotavirus están relacionadas con el sistema digestivo, fundamentalmente produce gastroenteritis aguda (GEA) en menores de 5 años. Los vómitos y la diarrea pueden causar deshidratación grave que requiere de hospitalización, puede causar también enterocolitis necrotizante, además puede llegar a ser fatal en casos extremos o no tratados a tiempo (3,4). Además, estudios recientes han mostrado que el rotavirus también puede causar otros problemas no digestivos de consideración como convulsiones, leucomalacia o trastornos autoinmunes, entre otros (5-7). El periodo de incubación del rotavirus es de 24 a 72 horas. Las manifestaciones clínicas varían desde la ausencia de síntomas hasta la enfermedad grave.

El principal medio de transmisión es fecal-oral. Es necesaria una mínima cantidad viral para producir una infección, a la vez que el rotavirus es excretado en grandes cantidades en las heces de los niños infectados. Estas dos características hacen que el rotavirus sea extremadamente contagioso y debido a la elevada proporción de portadores asintomáticos, también es una infección que se disemina rápidamente (8).

El tratamiento principal de la gastroenteritis aguda por rotavirus (GEA-RV) consiste en mantener la hidratación hasta que la infección remita. Si la deshidratación es leve o moderada puede tratarse con soluciones de rehidratación oral de manera eficaz. Si la deshidratación es grave o no es posible la hidratación oral, puede ser necesario recurrir al tratamiento intravenoso con fluidos. No existe un tratamiento antiviral específico contra el rotavirus, por lo que la mejor alternativa para reducir la carga sanitaria de las GEA-RV es la prevención mediante vacunación (3).

## 2.1.2. Epidemiología de las GEA por Rotavirus

### 2.1.2.1. GEA por rotavirus en el mundo

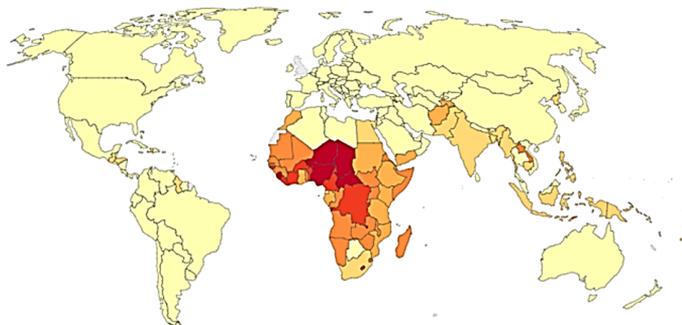
Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2000, aproximadamente 520.000 niños menores de 5 años morían cada año debido a GEA-RV, cifra que en 2013 se redujo a 215.000 niños por año a nivel mundial y en 2015 a 146.000 fallecimientos (9). A pesar de la reducción de la mortalidad a nivel mundial, las GEA-RV son la primera causa de muerte por GEA en niños menores de 5 años, representando el 29% de las muertes por GEA. La gran mayoría de los niños afectados viven en países en vías de desarrollo (Figura 1) (9-13). Si bien, se trata de un problema de salud pública de relevancia también en los países desarrollados, existen diferencias importantes en las tasas de mortalidad respecto a la de los países en vías de desarrollo. Los países desarrollados presentan menores tasas de mortalidad por GEA-RV (9), pero se asocia con una importante morbilidad y elevada carga asistencial (14).

Un estudio desarrollado por *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de EEUU. estimó que en los países industrializados se producen al año 223.000 hospitalizaciones de niños menores de 5 años asociadas a rotavirus (15).

**Figura 1. Distribución geográfica de la mortalidad infantil por rotavirus (10)**

### **Mortalidad infantil por rotavirus, 2016**

Tasa de mortalidad en niños menores de 5 años por cada 100.000 personas.



Fuente: Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME), Global Burden of Disease (Troeger, C., Khalil, I. A., Rao, P. C., Cao, S., Blacker, B. F., Ahmed, T., ... & Kang, G. (2018). Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatrics*, 172(10), 958-965).

A nivel europeo, la contribución del rotavirus a las GEA en niños menores de 5 años varía entre el 26 y el 69% (16) con una incidencia anual que varía entre el 2,07 al 4,96 casos por cada 100 niños menores de 5 años (17). Se estima que el rotavirus es responsable de dos tercios de las hospitalizaciones y visitas a urgencias por GEA (17). El Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC) estimó en 2017 que la incidencia de casos de GEA-RV muy graves es 1,2 por 100.000 (16). En el mismo informe se menciona un estudio alemán de 2013 realizado con 101 niños ingresados por GEA-RV grave, en el que observaron que, de ellos, 48 necesitaron cuidados intensivos, 12 sufrieron enterocolitis necrotizante y 58 tuvieron signos de encefalopatía (18). El informe del ECDC estimó una tasa de mortalidad menor de 0,1 por cada 100.000 niños menores de 5 años, y una letalidad hospitalaria alrededor del 0,1-0,2% (16).

En los países desarrollados o de baja mortalidad infantil, los niños prematuros constituyen una población muy vulnerable de riesgo de infección por rotavirus, y además de gravedad. Algunas estimaciones indican que los prematuros presentan un riesgo 2,8 veces mayor de hospitalización por GEA causada por rotavirus, en comparación con el resto de la población infantil menor de 5 años (19).

La Red Mundial de Vigilancia de Rotavirus y el sistema de vigilancia de la diarrea coordinado por la OMS encontraron que el rotavirus era responsable de más de un tercio de las hospitalizaciones por diarrea antes de la introducción de la vacuna (20). Además, el estudio epidemiológico de Van Damme y cols. llevado a cabo en países europeos, estimó una incidencia anual de GEA-RV entre 2004 y 2005 del 2 al 5%, siendo el causante del 40% de las GEA en menores de 5 años (16,17). En Europa, durante la primera década del siglo XXI, la hospitalización por GEA-RV se encontraba entre 300 y 600 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años (16,17).

Parte de la carga asistencial ocasionada por rotavirus se debe a las infecciones nosocomiales. La incidencia anual de éstas, según algunos estudios, oscila entre 0,25 y 2,8 casos por 100 niños menores de 5 años hospitalizados (21). El ECDC estimó que, desde 2000 a 2010, entre el 25 y el 30% de las infecciones por rotavirus en niños hospitalizados eran infecciones de tipo nosocomial, lo que implica una carga añadida a los ingresos por otras causas, ya que las GEA-RV pueden prolongar las estancias de esos niños (16).

Giaquinto y cols. en 2006 estimaron el impacto económico de la GEA-RV en Europa. Su estimación del coste medio de cada hospitalización de GEA-RV en niños en Europa oscilaba entre 1000 y 2000 € (14). Asimismo, el coste de cada episodio atendido en urgencias se estimó entre 80 y 770 € y en atención primaria entre 17 y 470 € (14). En Europa el coste de una GEA-RV oscilaba entre 7,5 y 63 millones de euros al año (22). Además, se trata de un problema de salud con unos costes indirectos asociados de especial consideración. En 2010, el estudio REVEAL estimó los costes sociales de las GEA-RV en países europeos estimando una pérdida media de 4 días de trabajo de los padres por cuidado de sus hijos en relación con infecciones por rotavirus (23).

### 2.1.2.2. GEA por rotavirus en España

Para conocer la situación del rotavirus en España y su evolución en los últimos años, se ha llevado a cabo una consulta del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), sobre las hospitalizaciones por GEA-RV de niños de 0 a 5 años desde 2000 a 2015 con el código de CIE-9, 008.61, correspondiente a GEA-RV; y de 2016 a 2019 con el código A08.0 de CIE-10, también para GEA-RV. Se ha aplicado la búsqueda de estos códigos en los registros de diagnóstico principal y diagnósticos secundarios. Los resultados de esta búsqueda se muestran en la [Figura 2](#) y en la [Tabla 1](#), donde están representadas tanto las hospitalizaciones con diagnóstico principal GEA-RV como el total de hospitalizaciones codificadas como

GEA-RV, ya sea como diagnóstico principal, como en el resto de diagnósticos. Es necesario señalar que el registro del CMBD tiene limitaciones en cuanto a su exactitud y exhaustividad. Es muy probable que las cifras proporcionadas estén infraestimando la incidencia por la falta de exhaustividad en la codificación y, sobre todo, por la esperable ausencia de identificación del agente causante de las GEA en una cantidad indeterminada de hospitalizaciones. En cualquier caso, el CMBD ha ido consolidando con el paso de los años una elevada calidad y cobertura. El propio Ministerio de Sanidad indica en las especificaciones de calidad del informe proporcionado, que la información del CMBD se puede considerar representativa de la casuística atendida en los hospitales de España, sin embargo, es esperable que no identifique la causa de una GEA con una corta hospitalización en muchos de los casos. La interpretación de los resultados que se muestran a continuación debe hacerse tomando en consideración las limitaciones mencionadas. En cualquier caso, se observa una tendencia desde 2011 hacia la reducción de las hospitalizaciones por GEA-RV, más acusada desde 2016. Durante los primeros años de la década de 2000 a 2010 es posible que la codificación de GEA-RV fuera menos exhaustiva.

Esta información junto a la obtenida de las cifras poblacionales por grupos de edad del INE (24) ha permitido estimar las tasas de hospitalizaciones y la proporción de rotavirus en el total de ingresos por GEA, que se muestran en la [Tabla 1](#), la [Tabla 2](#) y la [Figura 2](#).

Se observa una tendencia al alza en la proporción de rotavirus en el total de ingresos por GEA pasando del 15% de 2000 al 24% de 2019, en cambio los ingresos por GEA totales disminuyen, pasando de una tasa de hospitalización de 1,4% en el año 2000 a una de 0,63% en 2019.

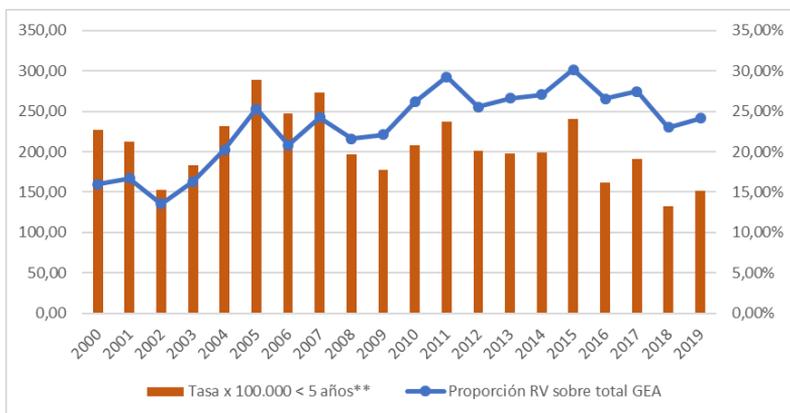
**Tabla 1. Hospitalizaciones con diagnóstico de GEA y GEA-RV en menores de 5 años.\***

Año	Total ingresos	Ingresos con GEA	Todos los diagnósticos GEA-RV	Población < 5 años	Tasa Hospitalización de GEA-RV (por 100.000 niños) [IC95%]	Tasa GEA-RV/ Total GEA
2000	241.013	26.177	4.177	1.844.327	226,48 [219,67 - 233,44]	15,96%
2001	240.180	23.841	3.987	1.878.251	212,27 [205,74 - 218,96]	16,72%
2002	239.993	21.869	2.966	1.938.556	153,00 [147,55 - 158,60]	13,56%
2003	248.589	22.627	3.693	2.020.071	182,82 [176,97 - 188,80]	16,32%

<b>Año</b>	<b>Total ingresos</b>	<b>Ingresos con GEA</b>	<b>Todos los diagnósticos GEA-RV</b>	<b>Población &lt; 5 años</b>	<b>Tasa Hospitalización de GEA-RV (por 100.000 niños) [IC95%]</b>	<b>Tasa GEA-RV/ Total GEA</b>
2004	245.737	24.147	4.892	2.108.614	232,00 [225,55 - 238,59]	20,26%
2005	248.808	24.940	6.314	2.183.847	289,12 [282,04 - 296,33]	25,32%
2006	258.325	26.712	5.560	2.253.358	246,74 [240,31 - 253,31]	20,81%
2007	254.486	26.223	6.364	2.328.886	273,26 [266,60 - 280,05]	24,27%
2008	253.879	21.951	4.737	2.407.250	196,78 [191,22 - 202,46]	21,58%
2009	248.291	19.910	4.400	2.475.417	177,75 [172,58 - 183,07]	22,10%
2010	237.304	19.876	5.197	2.496.689	208,16 [202,54 - 213,89]	26,15%
2011	231.999	20.251	5.929	2.498.449	237,31 [231,31 - 243,42]	29,28%
2012	220.574	19.525	4.989	2.476.594	201,45 [195,90 - 207,11]	25,55%
2013	207.528	17.962	4.782	2.422.766	197,38 [191,83 - 203,05]	26,62%
2014	205.727	17.058	4.617	2.320.613	198,96 [193,26 - 204,77]	27,07%
2015	204.361	17.998	5.432	2.256.693	240,71 [234,35 - 247,19]	30,18%
2016	228.354	13.425	3.568	2.202.762	161,98 [156,75 - 167,38]	26,58%
2017	224.516	14.967	4.109	2.150.640	191,06 [185,31 - 196,99]	27,45%
2018	216.096	12.141	2.792	2.106.226	132,56 [127,74 - 137,56]	23,00%
2019	211.205	12.940	3.126	2.067.503	151,20 [145,99 - 156,59]	24,16%

\*Fuente: INE población por edad de 2000 a 2019 y CMBD de España para menores de 5 años.

**Figura 2. Tasa de hospitalizaciones de menores de 5 años con diagnóstico GEA-RV en España y proporción rotavirus sobre hospitalizaciones por GEA cualquier causa.**



\*\* Tasa de hospitalización por GEA-RV por 100.000 niños menores de 5 años

Los estudios de incidencia publicados sobre España presentan metodologías y resultados variables. La revisión realizada por el ECDC incluye datos españoles entre 1996 y 2008 y reporta tasas para España entre 100 y 650 hospitalizaciones al año por cada 100.000 niños menores de 5 años (16). La revisión realizada por Díez-Domingo y cols. estimó tasas de hospitalización anual por rotavirus entre los 100 y los 480 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años, pero la calidad de la revisión es muy baja, no cumpliendo los estándares exigibles para una RS (16,21). La RS más reciente, con calidad es la publicada por Ardura-García y cols. en 2021 que ofrece meta-análisis basados en estudios seleccionados por su bajo riesgo de sesgo y del periodo pre-vacunación y ofrece estimaciones de hospitalización en países desarrollados entre 500 y 544 ingresos anuales por GEA-RV por 100.000 niños menores de 5 años (2). Con los datos obtenidos del CMBD español, para el periodo pre-vacunación, se estima una tasa de hospitalización anual de 217,39 casos por 100.000 menores de 5 años, cifra menor a la mayoría de las estimadas en otros estudios. En la [Tabla 2](#) se muestran los cálculos de la media de la tasa de hospitalizaciones según los periodos de 2000 a 2006 (sin vacunas), de 2007 a 2015 (comercialización en España de las vacunas, con periodos de suspensión: Rotarix® entre marzo de 2010 y julio de 2016 y RotaTeq® entre junio de 2010 y noviembre de 2010) y de 2016 a 2019 (comercialización completa de ambas vacunas), donde se observa una tendencia a la reducción de estas hospitalizaciones. La tasa media del periodo 2000 a 2006 se reduce en un 26% en el periodo 2016-2019.

**Tabla 2. Tasa media de hospitalizaciones por GEA-RV en España según periodos de comercialización de las vacunas.**

2000-2006 (sin vacunas)* [IC 95%]	2007-2015 (comercialización con periodos de suspensión)* [IC 95%]	2016-2019 (comercialización completa)* [IC 95%]
217,39 [214,76 - 220,04]	217,27 [215,41 - 219,14]	159,43 [156,77 - 162,13]

\*hospitalizaciones/100.000 niños menores de 5 años.

Rotarix® suspendida entre marzo de 2010 y julio de 2016. RotaTeq® suspendida entre junio de 2010 y noviembre de 2010

Asimismo, se han calculado las tasas de incidencia de infección nosocomial por rotavirus con los datos obtenidos del CMBD, a través de 2 aproximaciones: la primera considera los diagnósticos secundarios de GEA-RV en su totalidad, y la segunda solo considera aquellos diagnósticos secundarios que no tienen un diagnóstico principal de GEA. Los resultados de este análisis se pueden consultar en la [Tabla 3](#). Estos muestran un rango de incidencias entre 0,25 y 1,05% para el cálculo con el total de diagnósticos secundario de rotavirus y un rango entre 0,27 y 1,15% para la segunda aproximación, que no contabiliza aquellos diagnósticos de rotavirus que tuvieran un diagnóstico principal de GEA. En cualquier caso, ambos cálculos muestran un aumento de las infecciones nosocomiales por rotavirus de 2010 a 2015 y una reducción de las mismas en los años posteriores a 2016.

En España se han realizado varios estudios que miden los costes indirectos asociados a GEA-RV, uno de ellos es el estudio REVEAL que incluía, entre otros países, datos de España del periodo pre-vacunación (2004-2005) y estimaba costes directos e indirectos, además de diferenciar los costes sanitarios de los no sanitarios. Entre otros datos, destaca la importancia de los costes indirectos ocasionados por esta infección, fundamentalmente relacionados con la pérdida de días de trabajo de los cuidadores (25). El estudio REVEAL estimó una media 4,6 días de trabajo perdidos por los cuidadores. Otro estudio, ROTACOST, llevado a cabo en 2011 en España, estimó una media de 3,5 días de trabajo perdido por los padres por cuidado de sus hijos en relación con infecciones por rotavirus (22). Estos y otros estudios se describen con más detalle en la sección de métodos (modelo económico) de este informe.

**Tabla 3. Tasa de infección nosocomial por GEA-RV**

<b>Año</b>	<b>Ingresos con GEA</b>	<b>GEA-RV Diagnóstico secundario</b>	<b>Ingresos no GEA</b>	<b>Tasa infección nosocomial por rotavirus (Diagnóstico principal no GEA)(%)</b>	<b>Tasa infección nosocomial por rotavirus(%)</b>
2000	26.177	1.150	214.836	0,54%	0,48%
2001	23.841	1.066	216.339	0,49%	0,44%
2002	21.869	872	218.124	0,40%	0,36%
2003	22.627	993	225.962	0,44%	0,40%
2004	24.147	1.200	221.590	0,54%	0,49%
2005	24.940	1.640	223.868	0,73%	0,66%
2006	26.712	1.513	231.613	0,65%	0,59%
2007	26.223	1.899	228.263	0,83%	0,75%
2008	21.951	1.524	231.928	0,66%	0,60%
2009	19.910	1.350	228.381	0,59%	0,54%
2010	19.876	1.789	217.428	0,82%	0,75%
2011	20.251	2.436	211.748	1,15%	1,05%
2012	19.525	1.822	201.049	0,91%	0,83%
2013	17.962	1.597	189.566	0,84%	0,77%
2014	17.058	1.608	188.669	0,85%	0,78%
2015	17.998	1.706	186.363	0,92%	0,83%
2016	13.425	657	214.929	0,31%	0,29%
2017	14.967	674	209.549	0,32%	0,30%
2018	12.141	545	203.955	0,27%	0,25%
2019	12.940	611	198.265	0,31%	0,29%

## 2.2. Descripción de la tecnología

A nivel mundial existen 4 vacunas contra rotavirus comercializadas que son: Rotarix® (vacuna monovalente, comercializada por GlaxoSmithKline (GSK) y disponible en España desde el año 2006), RotaTeq® (vacuna pentavalente, comercializada por Merck Sharp and Dome (MSD) y disponible en España desde 2006), Rotavac® (vacuna monovalente, avalada por la OMS y comercializada por Bharat Biotech, se utiliza en India, Timor-Leste y Benin) y Rotasil® (vacuna pentavalente, avalada por la OMS en 2017 y comercializada por Serum Institute, se utiliza en India, República Democrática del Congo, Kirgizstan y Burkina Faso). Solo las dos primeras se comercializan en Europa, y en más de 100 países (26). Sus características se detallan más adelante.

Las dos vacunas contra rotavirus disponibles en España son:

- Vacuna monovalente humana atenuada (RV1, HRV, Rotarix®): Diseñada a partir de una cepa humana con especificidad G1P. Esta cepa fue clonada y modificada para obtener la cepa atenuada RIX441 (27).
- Vacuna pentavalente recombinante humana-bovina (RV5, PRV, RotaTeq®): Diseñada a partir de una cepa bovina WC3 y cepas humanas para obtener, por recombinación genética, cinco cepas atenuadas que expresan la proteína de superficie VP7 de los rotavirus humanos de los tipos G1, G2, G3 y G4, y la VP4 del genotipo P[8]. Cada dosis contiene una cantidad de 2 ml de producto (28).

La administración de ambas vacunas es por vía oral. Para evitar la pérdida de cantidad de la dosis y la inoculación accidental en los ojos se recomienda que la administración se realice suavemente dentro de la mejilla. No es necesario ayuno previo, ni afecta a la lactancia materna. Si se produjese regurgitación de la dosis, se vomitase o se escupiese, no es preciso repetirla. En caso de que, por error, la vacuna contra el rotavirus se administrara de forma inyectada, la dosis no se podría considerar como válida, por lo que habría que repetirla por vía oral y con la pauta de administración correcta.

En España, la vacuna contra el rotavirus no está incluida en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida (29), pero sí en el calendario de vacunación en menores y adolescentes (<18 años) con condiciones de riesgo (30). En concreto está indicada la vacunación en “lactantes nacidos entre las semanas 25 o 27 (según la vacuna: 25 para RotaTeq® y 27 para Rotarix®) y 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones”.

También se indica en el documento marco aprobado por el Consejo Interterritorial en 2019, que actualiza las vacunaciones indicadas a prematuros en España, que la vacunación frente a rotavirus se realizará a partir de las 6 semanas de vida, según la edad cronológica, y siguiendo las pautas autorizadas para cada vacuna. A los efectos de la indicación anterior se considera que el bebé prematuro es clínicamente estable cuando se encuentra en fase de crecimiento sostenido, sin necesidad de ventilación mecánica ni terapia esteroidea o para infecciones graves, sin alteraciones metabólicas, cardiovasculares o respiratorias significativas. En otras situaciones de prematuridad diferentes a las señaladas anteriormente debe valorarse la vacunación de manera individualizada (30).

Por último, en el documento citado se indica que “dada la excepcionalidad de la enfermedad grave o muy grave en nuestro medio, no se recomienda, con carácter general, la vacunación frente a rotavirus en prematuros cuyas madres recibieron medicamentos inmunosupresores durante el embarazo. La vacunación se podría considerar dependiendo del fármaco utilizado y del tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento, en base a la evidencia científica disponible en cada caso” (30).

La vacuna de rotavirus puede administrarse junto con otras vacunas en la misma visita, ya sean por vía de administración inyectable o intranasal. Su conservación debe hacerse entre 2 y 8°C protegida de la luz.

### 2.2.1. ROTARIX® (vacuna contra rotavirus monovalente humana)

Es una vacuna monovalente, viva, atenuada y administrada por vía oral, procedente del rotavirus G1P[8] humano. Tiene licencia de comercialización en un gran número de países a nivel mundial. Se comercializa por la empresa GSK, la pauta completa de vacunación son 2 dosis.

Cada dosis de la suspensión oral de Rotarix® contiene rotavirus humano vivo atenuado propagado en células Vero (cepa RIX4414) no menos de 106 CCID50; Sacarosa 1,073 g; Adipato disódico 132,74 mg; DMEM (Medio Eagle modificado por Dulbecco) 2,26 mg; Agua para inyección c.s.p. 1,5 ml (31).

Rotarix® no debe ser administrada si hay antecedentes de invaginación intestinal o en sujetos con malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que podría predisponer a una invaginación intestinal (31).

El precio actual de venta al público en España de una dosis de Rotarix® es de 93,66 €, con lo que el coste de la vacunación completa mediante adquisición por el público en farmacias es de 187,32 € (32).

Rotarix® fue autorizada para su comercialización tanto a nivel europeo como a nivel de España, en 2006 por la compañía GlaxoSmithKline (GSK), si bien esta autorización quedó suspendida, de forma cautelar como medida de precaución, entre marzo de 2010 y julio de 2016 debido a un defecto de calidad que podría tener impacto en la seguridad del producto. Tras un informe favorable de la Agencia Europea del Medicamento y la decisión posterior de la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS) en julio de 2016 se levantó dicha suspensión.

La indicación y posología autorizada es:

Indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis por rotavirus. El esquema de vacunación consta de dos dosis. La primera dosis debe ser administrada a partir de las 6 semanas de edad, con un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. La última dosis debería ser administrada, preferentemente, antes de las 16 semanas de edad, pero la vacunación completa debe estar finalizada a las 24 semanas de edad. Rotarix® se puede administrar con la misma posología a niños prematuros de 27 semanas o más de gestación (31).

### 2.2.2. ROTATEQ® (vacuna contra rotavirus pentavalente bovina-humana)

Es una vacuna pentavalente viva atenuada oral reasortante humana-bovina, con proteínas de G1, G2, G3, G4 y P[1] de rotavirus humanos y bovinos, cultivados en células Vero. Su eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos en países de Europa, América del Norte y América Latina y Asia. La pauta completa de vacunación son tres dosis (33,34).

La vacuna está contraindicada si existe antecedente previo de invaginación intestinal, en individuos con malformación congénita del tracto gastrointestinal que pudiera predisponer a la invaginación intestinal y/o en casos de inmunodeficiencia conocida o sospecha de tenerla (35).

El precio actual de venta al público en España de una dosis de RotaTeq® es de 69,50 €, con lo que el coste de la vacunación completa mediante adquisición por el público en farmacias es de 208,50 € (32).

RotaTeq® fue autorizada para su comercialización en Europa y, por tanto, en España en 2006, por MSD; si bien, esta autorización quedó suspendida, de forma cautelar como medida de precaución, entre junio de 2010 y noviembre de 2010 por un defecto de calidad que podría tener impacto en la seguridad del producto. Tras un informe favorable de la Agencia Europea del Medicamento y la decisión posterior de la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS) en noviembre de 2010 se levantó dicha suspensión.

La indicación y posología autorizada es:

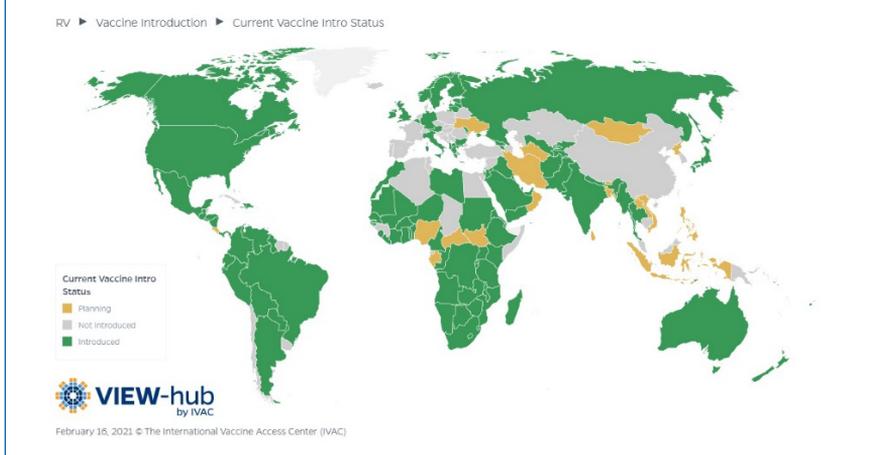
Indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 y las 32 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis debida a la infección por rotavirus. La pauta de vacunación consta de 3 dosis, que deben administrarse con intervalos de, al menos, 4 semanas entre ellas. La primera dosis puede administrarse a partir de las 6 semanas de edad y no más tarde de las 12 semanas de edad. RotaTeq® puede administrarse a niños nacidos prematuramente siempre que el periodo de gestación haya sido de al menos 25 semanas. Estos niños deben recibir la primera dosis de RotaTeq® al menos seis semanas después del nacimiento. Se recomienda que la pauta de vacunación de las tres dosis se complete a las 20-22 semanas de edad. Si es necesario, la tercera dosis (la última) se puede administrar hasta las 32 semanas de edad (35).

La vacunación contra el rotavirus, una vez iniciada, debería ser completada en todas sus dosis, con el mismo producto, es decir, con la vacuna del mismo laboratorio (RotaTeq® o Rotarix®).

## 2.3. Uso actual de la tecnología

En diciembre de 2020, la vacuna contra rotavirus se había introducido en 106 países en sus programas de vacunación universal; en 4 países, además, se ha introducido solo en partes del territorio (Italia, Suecia, Rusia y Tailandia) (Figura 3) (36). Además, hay 19 países que han anunciado la introducción de la vacuna contra rotavirus en sus programas de vacunación nacionales. La cobertura de vacunación estimada a nivel mundial oscila entre el 39 y el 69% de la población infantil (37,38).

**Figura 3. Incorporación de la vacuna frente al rotavirus en el calendario nacional en el mundo. 110 países. Situación en enero de 2021 (36).**



### 2.3.1. Vacunación frente al rotavirus en el mundo

La OMS recomendó, inicialmente, su inclusión en los programas de inmunización de aquellos países en los que los datos de eficacia de las vacunas sugirieran un impacto significativo en términos de salud pública (39). Posteriormente, una vez disponibles los resultados de los estudios de África y Asia, la OMS amplió la recomendación a todos los países del mundo, reafirmando de nuevo en 2013 (12).

**Tabla 4. Número de países según la vacuna que se financia (36).**

Nombre	Nº países donde se financia o está planificada su financiación
Rotarix®	83
RotaTeq®	15
Rotarix® + RotaTeq®	10
Rotasil®	3
Rotavac®	2
Rotasil® + Rotavac®	1

Actualmente hay 4 vacunas comercializadas a nivel mundial: las dos que se pueden adquirir en España (Rotarix® y RotaTeq®), y además Rotavac® y Rotasil®. En cuanto a su inclusión en los programas de vacunación, Rotarix® está financiada en 83 países como producto único, a los que hay que añadir 10 países donde se financia también RotaTeq®, que a su vez es la vacuna financiada en exclusiva en 15 países. Del mismo modo, Rotavac® está financiada en exclusiva en 2 países y en 1 más junto a Rotasil®, que es el producto financiado en exclusiva en otros 3 países (Tabla 4) (36).

En Europa la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID) recomiendan su incorporación en los calendarios de vacunación (16).

### 2.3.1.1. Calendarios de países desarrollados, excepto miembros del Espacio Económico Europeo

- **Estados Unidos:** el Advisory Committee on Immunization Practices publica todos los años las recomendaciones de vacunación en <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules>. En este país la vacunación contra rotavirus se administra a los 2 y 4 meses para Rotarix® y a los 2, 4 y 6 meses para RotaTeq®.
- **Canadá:** El Gobierno de Canadá publica en una página web oficial las recomendaciones para niños y adultos. Con respecto a la vacuna contra el rotavirus, está financiada por el sistema público y se administra en calendario de vacunación entre las 6 y las 15 semanas, tanto Rotarix® como RotaTeq®. (<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information>).
- **Australia:** La vacunación está financiada por la administración y se incluye en el calendario de vacunación infantil la vacuna Rotarix® que se administra a los 4 y 6 meses (<http://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2018-12/rotavirus-fact-sheet-November-2013.pdf>).
- **Japón:** Han incluido la vacunación sistemática contra rotavirus en octubre de 2020, puesto que anteriormente se encontraba entre las vacunas de carácter voluntario. Se administra tanto Rotarix® como RotaTeq® entre los 2 y los 4 meses de edad (<https://www.jpeds.or.jp>).

- **Nueva Zelanda:** Se incluye en calendario la vacuna Rotarix® que está financiada y se administra a 6 las semanas y a los 3 meses (<https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/new-zealand-immunisation-schedule>).
- **Reino Unido:** Está incluida en el calendario de vacunación, de manera sistemática, la vacuna Rotarix® que se administra a las 8 y 12 semanas (<https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations>).
- **Israel:** Incluida RotaTeq® en calendario de vacunación nacional desde 2010, la administración se lleva a cabo a los 2, 4 y 6 meses (40).
- **Corea del Sur:** La vacuna contra rotavirus está recomendada y financiada; tanto Rotarix® como RotaTeq®, que se administran entre los 2 y los 6 meses de edad (41,42).

### 2.3.1.2. Vacunación frente al rotavirus en países del Espacio Económico Europeo

Según el Vaccine Scheduler del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), que incluye a todos los países de la Unión Europea, a fecha del 14 de junio de 2020, la vacunación frente al rotavirus se puede clasificar de la siguiente forma (Tabla 5) (<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>):

- Vacunación incluida y financiada en el programa de vacunación infantil de 13 países: Alemania, Austria, Estonia, Finlandia, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Noruega y Suecia.
- Se contempla para grupos de riesgo especial (como prematuros) en 2 países: España y Países Bajos.
- Vacunación recomendada, pero no financiada en tres países: Bélgica, Chequia y Polonia.
- Vacunación contra rotavirus no incluida en el programa de vacunación infantil en 13 países, entre los que se encuentran Dinamarca, Francia y Portugal.

**Tabla 5. Recomendaciones y calendario de vacunación contra rotavirus en Europa.**

	Semanas			Meses		
	6	2	3	4	5	6
Alemania	ROTA	ROTA	ROTA (2)	ROTA (2)		
Austria				ROTA (1)		ROTA
Bélgica		ROTA*	ROTA*	ROTA (2)*		
Bulgaria						
Chipre						
Croacia						
Dinamarca						
Eslovaquia						
Eslovenia						
España			ROTA (5)			
Estonia		ROTA	ROTA	ROTA (2)	ROTA (2)	
Finlandia		ROTA	ROTA		ROTA	
Francia						
Grecia		ROTA		ROTA		ROTA
Hungría						
Irlanda		ROTA		ROTA		
Islandia						
Italia					ROTA (1)	
Letonia		ROTA		ROTA		ROTA (2)
Liechtenstein						
Lituania		ROTA		ROTA		ROTA
Luxemburgo		ROTA	ROTA			
Malta						
Noruega	RV1		RV1			
Países Bajos		RV1 (4)	RV1 (4)			
Polonia			ROTA*			
Portugal						
República Checa	ROTA (3)*	ROTA (3)*	ROTA (3)*			
Rumanía						
Suecia	ROTA (6)		ROTA (6)		ROTA (7)	

Notas:	
1:	Dos o tres dosis dependiendo de la vacuna utilizada (la tercera dosis solo para las vacunas RV5)
2:	3ª dosis solo para las vacunas contra RV5
3:	Solo se recomienda. La vacunación no está financiada por el sistema nacional de salud o el seguro médico.
4:	Se recomienda la vacunación para grupos de riesgo específicos a partir de junio de 2020, entre los que se incluyen: niños nacidos antes de las 37 semanas de gestación; niños nacidos con un peso al nacer inferior a 2.500 g; niños con defectos congénitos que corren un mayor riesgo de desregulación debido a los vómitos y/o la diarrea. Se recomiendan dos dosis a las 6-9 semanas y a los 3 meses de edad. Más información disponible en: <a href="https://lci.rivm.nl/richtlijnen/rotavirusvaccinatie">https://lci.rivm.nl/richtlijnen/rotavirusvaccinatie</a>
5:	Se recomienda y se financia la vacunación contra el rotavirus para los bebés prematuros que nacen entre las semanas 25 y 27 y hasta la semana 32 de gestación.
6:	RV1 se utiliza a nivel nacional (2 dosis) a las 6 semanas y 3 meses.
7:	RV1 se utiliza a nivel nacional (2 dosis) a las 6 semanas y 3 meses. La 3ª dosis solo se indica cuando se utiliza una vacuna contra RV5.
* Vacuna no financiada por el sistema de salud público RV1: Rotarix®; RV5: RotaTeq®	
Contenido amparado por el aviso legal del ECDC. Ver: <a href="https://ecdc.europa.eu/en/legal-notice">https://ecdc.europa.eu/en/legal-notice</a> . Se muestra la información de la plataforma del programa de vacunación del ECDC a partir del 2021-01-11 a las 12:13.	
	Recomendación general
	Recomendación para grupos específico
	Recuperación (por ejemplo, si se omiten dosis anteriores)

### 2.3.1.3. Situación en España

En España la vacunación frente a rotavirus no está incluida en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. En noviembre de 2019, se incluyó dentro del calendario de vacunación en menores y adolescentes (<18 años) con condiciones de riesgo, indicada para prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación. También contempla la recomendación de valorar otras situaciones de prematuridad de forma individual. La administración debe hacerse a partir de la sexta semana de vida (43). No obstante, la Asociación Española de Pediatría recomienda su utilización, bajo prescripción de los pediatras, a todos los menores de un año desde 2008 (44).

A continuación, se desglosan los datos de venta del producto a farmacias y al SNS (dosis destinadas a vacunación de población de riesgo) por parte de los titulares de autorización de comercialización durante 2016 a 2019, proporcionados en número de dosis (Tabla 6 - Tabla 9). Se necesitan dos dosis para completar la vacunación con Rotarix® y tres con RotaTeq®. El precio de venta al público de la vacunación completa con impuestos incluidos es de 187,40 € para Rotarix® y de 208,50 € para Rotateq®. Este precio no ha variado desde su comercialización en 2006, siendo también el mismo precio que se aplica en las ventas a las administraciones públicas.

**Tabla 6. Dosis de Rotarix® vendidas en farmacia.\***

<b>CCAA</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021 (enero)</b>
Andalucía	4.993	30.441	38.057	41.795	49.040	4.722
Aragón	1.991	7.884	8.990	8.950	8.841	736
Asturias	715	2.865	3.266	4.421	4.749	451
Baleares	274	1.994	2.928	3.795	4.496	358
Canarias	724	4.640	6.963	7.168	7.910	628
Cantabria	334	2.384	3.203	3.384	2.408	220
Castilla la Mancha	2.467	10.636	12.932	12.582	13.370	1.222
Castilla León	1.656	8.949	11.054	11.798	13.791	1.102
Cataluña	4.505	22.609	33.262	37.014	40.658	3.729
Ceuta	108	504	611	523	476	41
Comunidad de Madrid	8.950	40.634	44.438	46.855	49.709	4.407
Comunidad Valenciana	2.681	23.422	33.190	31.925	36.366	3.232
Extremadura	526	3.566	4.521	5.193	5.934	548
Galicia	3.056	11.236	12.728	14.202	16.224	1.528
La Rioja	521	1.660	2.002	2.313	2.524	231
Melilla	214	419	353	428	435	43
Murcia	805	4.722	7.041	7.766	10.180	932
Navarra	567	3.200	4.074	4.453	4.695	409
País Vasco	951	4.105	6.100	6.273	8.719	744
Total España	36.038	185.870	235.713	250.838	280.525	25.283

\*Datos de venta obtenidos por IQVIA y facilitados por GlaxoSmithKline

Los datos de ventas corresponden a dosis adquiridas por las farmacias. No son exactamente datos de venta a particulares, aunque suponen una aproximación cercana a los datos de adquisición por parte de las familias.

La vacuna Rotarix® aunque autorizada en 2006, fue suspendida de comercialización en marzo de 2010 y reanudada en julio de 2016 por lo que los datos que se exponen a continuación representan el periodo fundamental de venta. En el caso de RotaTeq®, la comercialización se inicia también en 2006 para ser suspendida entre junio y noviembre de 2010. Sin embargo, la compañía MSD adquiere el producto en España en 2016, siendo previamente de Sanofi-Pasteur-MSD. La información proporcionada es exclusivamente la del periodo de comercialización a través de MSD. Se ha contactado con el laboratorio Sanofi-Pasteur, pero no ha sido posible obtener la información de ventas de RotaTeq® anteriores a 2017.

**Tabla 7. Dosis de Rotarix® vendidas al sistema sanitario público.\***

CCAA	2016	2017	2018	2019	2020
Andalucía			1.620	8	255
Aragón				100	
Asturias				1	300
Canarias			1.311		1
Cantabria			505		100
Castilla La Mancha			534		
Castilla León			68		5
Cataluña		172	288	301	3.327
Comunidad de Madrid		1	5.649		
Comunidad Valenciana			626		2
Extremadura					6
Galicia				230	600
La Rioja					70
Murcia			10	350	
Navarra			230		100
País Vasco	1		300	349	240
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>		<b>11.141</b>	<b>1.339</b>	<b>5.006</b>

\*Datos de venta obtenidos por IQVIA y facilitados por GlaxoSmithKline

**Tabla 8. Dosis de Rotateq® vendidas en farmacia.\***

<b>CCAA</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Andalucía	63.878	54.362	60.780	54.830
Aragón	4.850	4.239	4.790	5.328
Asturias	4.862	4.907	4.024	3.561
Baleares	5.936	5.347	6.611	6.113
Canarias	22.332	18.591	19.447	18.497
Cantabria	4.530	3.602	3.798	5.185
Castilla La Mancha	13.384	10.437	12.136	11.782
Castilla León	20.095	16.328	15.580	13.636
Cataluña	41.986	34.877	42.596	38.945
Ceuta	254	140	272	228
Comunidad de Madrid	57.868	50.808	55.396	45.324
Comunidad Valenciana	44.087	26.947	32.011	30.328
Extremadura	9.830	8.141	7.503	7.644
Galicia	14.187	13.973	13.357	12.258
La Rioja	1.903	1.409	1.071	888
Melilla	377	166	126	126
Murcia	6.987	5.823	6.871	5.349
Navarra	4.341	3.139	2.385	2.391
País Vasco	9.498	8.219	9.602	8.730
Total España	331.186	271.454	298.356	271.143

\*Datos de venta obtenidos por IQVIA y facilitados por Merck, Sharp and Dome

**Tabla 9. Dosis de Rotateq® vendidas al sistema sanitario público.\***

<b>CCAA</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Aragón	73	60	46	49
País Vasco	0	0	0	25
TOTAL	73	60	46	74

\*Datos de venta obtenidos por IQVIA y facilitados por Merck, Sharp and Dome

Los datos de las tablas anteriores se pueden resumir en la [Tabla 10](#), que muestra el cálculo de la cobertura de vacunación de la población de recién nacidos en España en los últimos años. Se ha calculado, además, la cobertura de vacunación a prematuros nacidos antes de 32 semanas de gestación. A partir del número de dosis y el número de nacidos y de prematuros de ese año, se ha calculado el número de niños con vacunación completa, tanto por adquisición privada, como pública. En el caso de los prematuros, dada la variabilidad anual, se ha calculado la media anual.

**Tabla 10. Cobertura de vacunación frente a rotavirus en España en los últimos años.**

	2017	2018	2019	2020	Media anual
Nacidos/año *	393.181	372.777	360.617	341.315	-
Prematuros <32 sem / año *	3.447	3.489	3.378	3.058	3.343
Ventas privadas dosis Rotarix®	185.870	235.713	250.838	280.525	-
Ventas SNS dosis Rotarix®	205	11.141	1.339	5.006	4.423
Ventas privadas dosis RotaTeq®	331.186	271.454	298.653	271.143	-
Ventas SNS dosis RotaTeq®	73	60	46	74	63
Cobertura prematuros <32 sem	-	-	-	-	66,8%
Cobertura población general	51,7%	57,4%	62,6%	68,3%	-

\* Fuente: INE. Movimiento Natural de la población.

Se observa que la cobertura global ha ido creciendo desde el 51,75% en el año 2017 hasta situarse en un 68,32% en el año 2020, y que la cobertura a prematuros se sitúa en cifras similares. Si consideramos estos datos de cobertura y los analizamos conjuntamente con la evolución en las hospitalizaciones por GEA-RV en menores de 5 años en España, tal y como se muestra en la [Tabla 2](#), se puede observar que las hospitalizaciones registradas en el CMBD han disminuido un 26% si comparamos el periodo pre-vacunación (2000-2006) con el periodo más cercano del que tenemos datos (2016-2019). Se observa, por tanto, una disminución de las hospitalizaciones en torno al 26% con coberturas de vacunación en torno al 60%.

En cuanto a la vacunación a prematuros, si bien no se dispone de información exacta de la población a la que va destinada la vacunación en España, se ha podido identificar la población de nacidos antes de 32 semanas de gestación. Los nacidos con menos de 25 semanas no estarían incluidos en la estrategia, pero son pocos los niños que sobreviven con partos anteriores a las 25 semanas.

Se observa una gran variabilidad en la adquisición anual de vacunas por parte de las Comunidades Autónomas y una cobertura de vacunación parcial. Recientemente, la Asociación Española de Pediatría publicó los resultados de una encuesta realizada a pediatras de atención primaria que también indica que la vacunación a prematuros no se ha implantado de forma completa (43). La encuesta, aunque recoge solo 54 respuestas de 15 CCAA, expone la variabilidad en la implantación de la vacunación a prematuros. Solo un 46,3% de las respuestas indicaron que el programa de vacunación estuviera completamente implantado.

### 3. Justificación

Desde 2006, se han autorizado dos vacunas orales vivas atenuadas frente a rotavirus en más de 100 países, entre ellos España: la vacuna pentavalente, de tres dosis de administración oral, indicada para niños de 6 a 32 semanas de edad (RotaTeq®, MSD) y la monovalente, de dos dosis de administración, indicada para niños de 6 a 24 semanas de edad (Rotarix®, GlaxoSmithKline Biologicals) (45-47). En 2020, 106 países habían incorporado la vacuna frente a rotavirus en sus calendarios de vacunación para toda la población (48,49).

En España la vacunación frente a rotavirus no se ha incorporado en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Únicamente se recomienda en población de riesgo (nacidos entre las semanas 25 a 27 (según vacuna) y la 32 de gestación, cuando sean clínicamente estables y no presenten contraindicación. También se contempla la posibilidad de indicar la vacunación en otras situaciones de prematuridad valoradas por el pediatra de forma individual. No obstante, el hecho de que la Asociación Española de Pediatría la recomiende a todos los menores de un año, bajo prescripción de los pediatras, ha supuesto la adquisición privada por parte de una cantidad importante de familias.

Desde la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad se solicita una revisión sobre la eficacia, efectividad, seguridad y coste-efectividad de introducir la vacunación sistemática frente a rotavirus en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida.

# 4. Objetivos

## 4.1. Objetivos generales

- Evaluar la seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia de distintas estrategias de vacunación frente a rotavirus en menores de un año.
- Evaluar la eficiencia de la vacunación universal y de la vacunación a población de riesgo en comparación con la no vacunación.
- Estimar el posible impacto presupuestario que podría tener la implantación de la vacunación universal frente a rotavirus en España.

## 4.2. Alcance

El presente informe trata de sintetizar la evidencia científica disponible sobre seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia de la vacunación contra el rotavirus en menores de un año, considerando contextos similares al nuestro. En las revisiones sistemáticas se han seleccionado estudios realizados en países desarrollados por su menor mortalidad y morbilidad relacionada con las GEA-RV, en comparación con los países en desarrollo.

Por otra parte, se ha elaborado un modelo “de novo” de evaluación económica teniendo en cuenta el contexto español en el que se comparan tres estrategias: la no vacunación, la vacunación a población de riesgo y la vacunación universal. Esta modelización nos permite responder a la pregunta sobre la eficiencia de distintas estrategias de vacunación frente a rotavirus en España.

# 5. Metodología

## 5.1. Revisión sistemática de la literatura sobre eficacia, efectividad y seguridad

Se realizó una Revisión Sistemática (RS) de la literatura científica en distintas bases de datos siguiendo una estructura para la pregunta de investigación basada en el concepto PICO (Población, Intervención, Comparadores, Outcomes-Resultados).

Se han seleccionado aquellos estudios llevados a cabo en algún país de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), puesto que se trata de un criterio que nos permite seleccionar aquellos países con un nivel de desarrollo socio-económico similar al español y con una carga asistencial análoga de GEA-RV, como se ha explicado en la introducción. Asimismo, este criterio supone la incorporación de estudios llevados a cabo en países con más semejanzas socio-económicas con España.

### 5.1.1. Criterios de selección de estudios

El proceso de selección de estudios se realizó por pares, de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o asistencia de un tercer revisor. Para la selección de estudios se aplicaron los criterios de inclusión de la [Tabla 11](#). La evaluación de eficacia y seguridad se basó en resultados de ensayos clínicos aleatorizados. La evaluación de efectividad se basó en estudios observacionales con seguimientos a largo plazo. Se realizó a su vez un análisis de los estudios observacionales que reportaban resultados de seguridad.

**Tabla 11. Criterios de selección para la revisión de estudios de eficacia, efectividad y seguridad.**

Población	Menores de un año de ambos sexos en países de la OCDE (50).
Intervención	Vacunación frente a rotavirus con RotaTeq® o Rotarix®
Comparadores	Placebo No vacunación
Medidas de resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de episodios de GEA-RV y de GEA por cualquier causa</li> <li>• Hospitalizaciones y casos graves de infección por rotavirus</li> <li>• Calidad de vida relacionada con la salud</li> <li>• Eventos adversos: Casos de invaginación intestinal y otros asociados a la administración de la vacuna.</li> <li>• Mortalidad por rotavirus</li> </ul>
Tipo de estudios	<p>Para eficacia: Ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias (IETS).</p> <p>Para efectividad: estudios de cohortes, estudios casos-control, RS, meta-análisis e IETS.</p> <p>Para seguridad: ECAs, estudios de cohortes, estudios casos-control, RS, meta-análisis e IETS.</p>
Idioma de publicación	Inglés y español
Años de publicación	Hasta mayo de 2021

### 5.1.2. Criterios de exclusión

Los trabajos que cumplen alguno de los siguientes criterios fueron excluidos de la revisión:

- Estudios que no cumplen los criterios de inclusión establecidos en PICO, descrita anteriormente.
- Estudios realizados en países que no son miembros de la OCDE. En los criterios de inclusión se han considerado como países desarrollados aquellos que son miembros de la OCDE.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.
- Revisiones narrativas, editoriales, resúmenes y comunicaciones a congresos, cartas al director y artículos de opinión.

### 5.1.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se identificó una RS de Cochrane que respondía a nuestra pregunta de estudio sobre eficacia y seguridad, que fue publicada en 2019 (51) y cuya calidad fue evaluada con la herramienta AMSTAR (52). La calidad fue considerada suficiente (ANEXO 2) por lo que se actualizó la RS mencionada con una búsqueda bibliográfica entre el 1/1/2018 hasta el 27/4/2020. Asimismo, se llevó a cabo una búsqueda sistemática sobre estudios acerca de la efectividad y seguridad de las vacunas. Todas las búsquedas se realizaron en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (PubMed)
- Embase
- Web of Science (WOS)
- Scopus
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library)
- Cochrane Central Database of Controlled Trials-Central
- Tripdatabase
- Prospero
- DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), Health Technology Assessment (HTA) Database y NHS-EED (National Health System Economic Evaluation Database) Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- Biblioteca Virtual en Salud

Asimismo, se han llevado a cabo búsquedas en el registro de estudios clínicos (clinicaltrials.gov) y de literatura gris en las páginas web de:

- INAHTA (The International Network of Agencies of Health Technology Assessment): <http://www.inahta.org>
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <https://www.cadth.ca/>
- AHRQ (Agency for Healthcare research and Quality): <http://www.ahrq.gov/research/index.html>
- NICE (The National Institute for Health and Care excellence): <https://www.nice.org.uk>
- FDA (US Food and Drug Administration): [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Para la identificación de estudios se han diseñado diferentes estrategias de búsqueda, adaptadas a cada fuente de información, combinando términos MESH y texto libre, junto a diferentes operadores booleanos y de truncamiento ([ANEXO 1](#)).

Las referencias bibliográficas se gestionaron a través del gestor bibliográfico Mendeley v.1.19.4.

#### 5.1.4. Selección de estudios

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por los dos revisores, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

#### 5.1.5. Evaluación de la calidad de los estudios

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor.

Para la evaluación de la calidad de las RS incluidas se ha empleado la herramienta AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) ([ANEXO 2](#)) (52).

El riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos fue evaluado con la herramienta de Cochrane denominada *Risk of Bias* (RoB) (53).

Para la evaluación de la calidad de la evidencia de los estudios individuales se ha utilizado la metodología GRADE que permite clasificar el nivel de la calidad de la evidencia en alta, moderada, baja o muy baja, en función del riesgo de sesgo, inconsistencia, incertidumbre, imprecisión y sesgo de publicación de los estudios incluidos para la evaluación de cada resultado (54).

### 5.1.6. Extracción de datos

Los datos de los estudios incluidos se han extraído utilizando un formulario elaborado específicamente en Excel para este informe, con el que se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia. Este formulario recoge las variables más importantes relacionadas con los objetivos generales y específicos de este informe:

- Características generales del estudio, datos bibliométricos: autor principal, año de publicación, país donde se realizó el estudio, periodo de estudio, diseño del estudio, seguimiento y criterios de inclusión y exclusión.
- Características de la población.
- Características de la intervención: tipo de vacuna, número de dosis, comparador
- Variables de resultado: resultados de eficacia, efectividad y seguridad de las vacunas.

La extracción de datos de los estudios seleccionados se ha realizado por pares, de forma independiente.

### 5.1.7. Síntesis de los datos

En el cálculo de la eficacia se ha realizado una síntesis a través de meta-análisis cuando se disponía de varios estudios para el mismo indicador. Todas las variables para las que se ha podido realizar meta-análisis eran variables dicotómicas. Se ha calculado el riesgo relativo resumen con intervalo de confianza al 95% utilizando un modelo de efectos aleatorios dado el escaso número de estudios a sintetizar.

En lo relativo a efectividad y estudios observacionales de seguridad los meta-análisis se han realizado por el método de la inversa de la varianza, partiendo de los resultados de Odds ratio (OR) o riesgo relativo (RR) de los estudios incluidos. Se ha calculado la medida de efecto resumen con intervalo de confianza al 95% utilizando un modelo de efectos aleatorios.

Todos los resultados se presentan estratificados por el tipo de vacuna, mono o pentavalente, y, cuando era posible, por el tiempo de seguimiento establecido para cada variable (1 o 2 años). Se ha utilizado el programa informático RevMan 5.4.

## 5.2. Revisión sistemática de la literatura sobre eficiencia

Se realizó una RS de evaluaciones económicas en distintas bases de datos utilizando la pregunta de investigación PICO que se describe a continuación.

### 5.2.1. Criterios de selección de estudios

El proceso de selección de estudios se realizó por pares, de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o asistencia de un revisor. Para la selección de estudios se aplicaron los criterios de inclusión de la [Tabla 12](#).

<b>Tabla 12. Criterios de selección de estudios para la revisión de eficiencia.</b>	
Población	Menores de un año de ambos sexos en países de la OCDE (50).
Intervención	Vacunación universal frente a rotavirus con RotaTeq® o Rotarix®
Comparadores	Vacunación solo a población de riesgo No vacunación
Medidas de resultados	<ul style="list-style-type: none"><li>• Costes por año de vida ajustado por calidad (AVAC)</li><li>• Razón coste-utilidad incremental (RCUI)</li><li>• Otros parámetros de costes: precio por dosis (precios negociados), costes sociales, etc.</li></ul>
Tipo de estudios	Estudios de evaluación económica que incluyan un análisis de coste-utilidad. Revisión sistemática de estudios de evaluación económica. Se incluyeron aquellos estudios que fueran transferibles al contexto español.
Idioma de publicación	Inglés y español
Años de publicación	Hasta abril de 2020

### 5.2.2. Criterios de exclusión

Los trabajos que cumplen alguno de los siguientes criterios fueron excluidos de la revisión:

- Estudios que no cumplen los criterios de inclusión establecidos en la pregunta PICO.
- Estudios realizados en países que no son miembros de la OCDE. En los criterios de inclusión se han considerado como países desarrollados aquellos que son miembros de la OCDE.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución o autoría.
- Revisiones narrativas, editoriales, resúmenes y comunicaciones a congresos, cartas al director y artículos de opinión.

### 5.2.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se identificó una RS publicada en 2017 que respondía a nuestra pregunta de investigación y cuya calidad fue evaluada por la herramienta AMSTAR 2 (55). La calidad fue considerada suficiente, tal como se observa en el ANEXO 2. Por ello se realizó una actualización mediante una búsqueda bibliográfica a partir del año 2015 (fin de la última búsqueda de la RS incluida) hasta el 27 de abril de 2020 en las siguientes bases de datos.

- Medline (PubMed)
- Embase
- Web of Science (WOS)
- Scopus
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library)
- Tripdatabase
- Prospero
- DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), Health Technology Assessment (HTA) Database y NHS-EED (National Health System Economic Evaluation Database)
- Biblioteca Virtual en Salud

Asimismo, se han llevado a cabo búsquedas de literatura gris en las páginas web de:

- INAHTA (The International Network of Agencies of Health Technology Assessment): [www.inahta.org](http://www.inahta.org)
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)
- AHRQ (Agency for Healthcare research and Quality): [www.ahrq.gov/research/](http://www.ahrq.gov/research/)
- NICE (The National Institute for Health and Care excellence): [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

Para la identificación de estudios se han diseñado diferentes estrategias de búsqueda, adaptadas a cada fuente de información, combinando términos MESH y texto libre, junto a diferentes operadores booleanos y de truncamiento (ANEXO 1).

Las referencias bibliográficas se gestionaron a través del gestor bibliográfico Mendeley v.1.19.4.

#### 5.2.4. Selección de estudios

Tres revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Aquellos artículos seleccionados tras la lectura a texto completo fueron analizados de forma independiente por dos revisores, para evaluar la relevancia. Los estudios fueron clasificados como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de relevancia especificados en las secciones 5.2.1 y 5.2.2. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Los estudios incluidos tras la lectura a texto completo fueron analizados para evaluar su relevancia. Aquellos estudios que fueron relevantes para el contexto español fueron incluidos en la revisión de eficiencia, tal y como se describe en el siguiente punto.

#### 5.2.5. Evaluación de la relevancia y aplicabilidad de los estudios

Los estudios incluidos fueron valorados con una herramienta (56) desarrollada por un grupo de trabajo formado por la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), la *Academy of Managed Care Pharmacy* (AMCP) y el *National Pharmaceutical Council* (NPC) para evaluar su relevancia y aplicabilidad (transferibilidad) al contexto español.

Esta herramienta es un cuestionario que se divide en dos secciones. La primera sección analiza la relevancia del modelo, es decir, cuánto de relacionado está el problema al que se aplica el modelo con el problema que se está estudiando, y la segunda sección evalúa la credibilidad, es decir, cuán creíble es el modelo. Respecto a la relevancia del modelo, en el cuestionario se valoran cuatro aspectos: la relevancia de la población incluida en el modelo para el contexto en estudio, cómo se ajusta la intervención del modelo a la intervención que se está evaluando, cómo se ajustan las medidas de resultados y si el contexto (escenario y circunstancias) del modelo se ajusta al contexto de nuestra evaluación.

La evaluación de la relevancia fue realizada por dos revisores. Cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

Los criterios de relevancia utilizados para la selección de estudios con evaluaciones económicas fueron los siguientes:

- Responde a nuestra pregunta de investigación.
- Países similares en términos socio-económicos a España, es decir, países miembros de la OCDE y con un sistema sanitario con cobertura fundamentalmente pública (mayor del 70% según datos de la OCDE) (57).
- Análisis coste-utilidad, es decir, resultados medidos en años de vida ajustados por calidad (AVAC).
- Inclusión de la perspectiva social.

## 5.2.6. Evaluación de la calidad metodológica

Los estudios que, tras la evaluación con la herramienta de ISPOR-AMCP-NPC, resultaron relevantes para el contexto español fueron incluidos en la RS. Estos estudios fueron evaluados con la herramienta CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) para determinar su calidad metodológica (ANEXO 9a) (58). Esta herramienta es una lista de comprobación que incluye 24 ítems que se deben incluir en los informes de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. Los 24 ítems se agrupan en varios dominios relacionados con el título y resumen, introducción, metodología, resultados, discusión y otros. Aunque CHEERS no fue diseñada para valorar la calidad metodológica, ha sido ampliamente utilizada con este fin (59).

### 5.2.7. Extracción de datos

Los datos de los estudios incluidos se han extraído utilizando un formulario elaborado específicamente en EXCEL para este informe, con el que se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia. Este formulario recoge las variables más importantes relacionadas con los objetivos generales y específicos de este informe:

- Características generales del estudio: autor principal, año de publicación, país donde se realizó el estudio.
- Características del programa de vacunación: cobertura de la vacunación, tipo de vacuna, número de dosis, precio de la vacunación y del programa.
- Características de la intervención: comparador; eficacia de la vacuna.
- Características del modelo económico: Tipo de modelo, horizonte temporal, moneda utilizada, año de referencia, tasa de descuento y umbral de coste-utilidad.
- Resultados: RCUI del estudio y otros resultados de costes.

La extracción de datos de los estudios seleccionados se ha realizado por pares, de forma independiente. Se ha llevado a cabo la conversión de valores de costes de otras monedas a euros de 1 de enero de 2021, según el cambio aplicado a 1 de enero del año de referencia de los datos del estudio.

### 5.2.8. Síntesis de los datos

La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos.

## 5.3. Análisis coste-utilidad

Se ha realizado un análisis de coste-utilidad para España mediante un modelo propio “de novo” elaborado por el equipo de investigación que tiene en cuenta el contexto español y en el que se han incluido de forma preferente evidencias de estudios realizados en nuestro país. El estudio es una actualización de otro publicado y liderado también por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCI) (60,61). En esta ocasión, además de actualizar las fuentes de información, se ha incluido la infección nosocomial y la posibilidad de un

incremento de la probabilidad de invaginación intestinal entre los vacunados. Este modelo a diferencia del anterior que seguía la cohorte de recién nacidos cinco años, modeliza la evolución de la cohorte toda la vida (hasta los 100 años). También se han incluido las dos vacunas disponibles para España. En el anterior estudio solo se incluyó RotaTeq®, ya que en ese momento era la única vacuna con autorización de comercialización en España.

Dada la cobertura de vacunación privada que se da en la actualidad en España y dado que la mayor parte de las evidencias recuperadas de la literatura eran del periodo pre-vacunación, la modelización representa un marco de evidencias fundamentalmente pre-vacunación, lo cual nos permite comparar los tres escenarios de interés para la toma de decisiones sobre cuál es la mejor estrategia de vacunación en España.

### 5.3.1. Diseño

Se ha diseñado un modelo de Markov con el que se ha realizado un análisis de coste-utilidad comparando tres estrategias teniendo en cuenta el contexto de nuestro país:

1. No vacunación
2. Vacunación a población de riesgo
3. Vacunación universal

Se analizan los resultados que se obtienen tanto con la vacuna RotaTeq® como Rotarix® desde dos perspectivas, la del Sistema Nacional de Salud (SNS) y la de la sociedad. Los principales resultados a obtener son la RCUI, los eventos producidos y evitados con cada estrategia de distintos escenarios.

Se ha construido un modelo de Markov de ciclos anuales que sigue a una cohorte de recién nacidos hasta el final de la vida. Todos comienzan en el estado no infectado y pueden infectarse, permanecer sin infección o morir. Se consideran los siguientes estados:

- No infección previa
- Post-infección
- Muerte

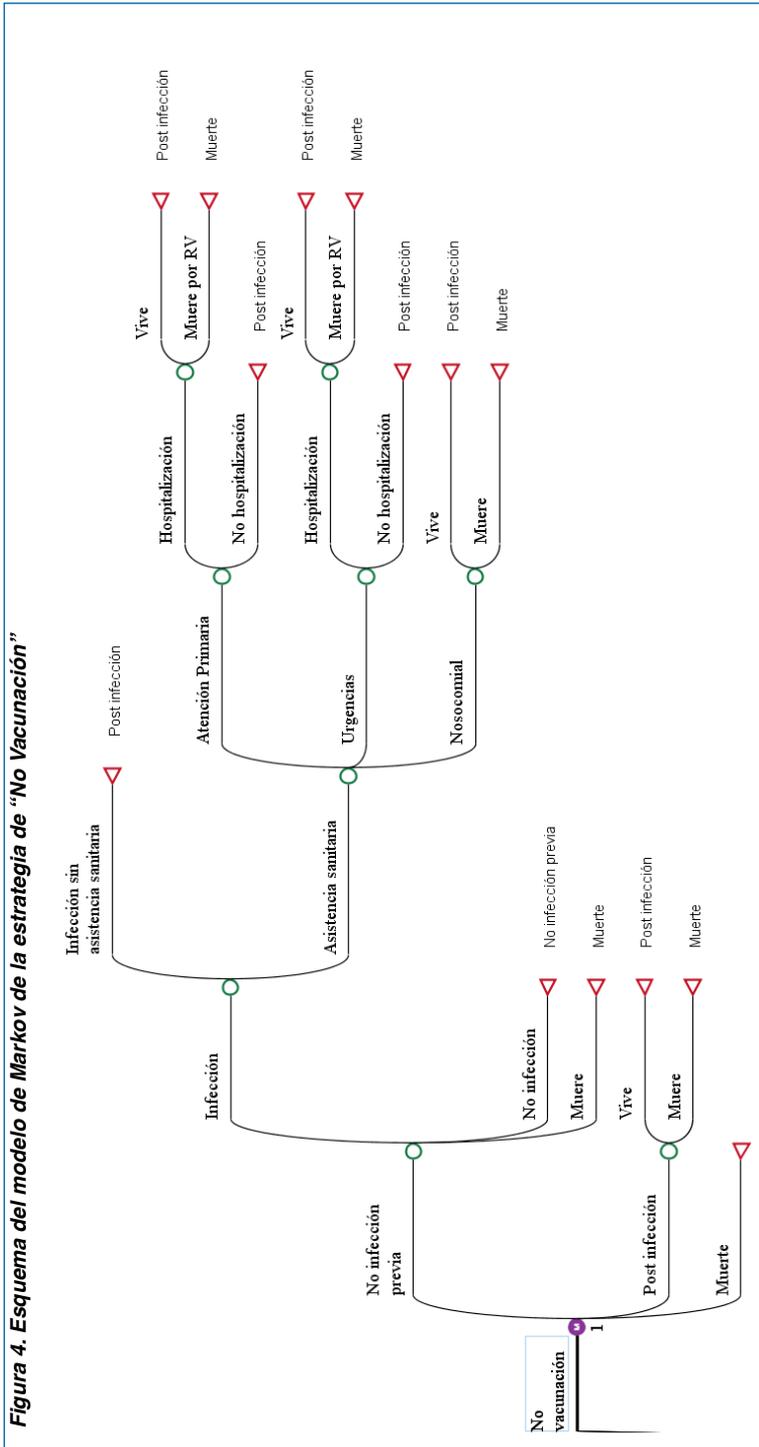
Se considera la ocurrencia de los siguientes eventos:

- Infección domiciliaria sin solicitud de asistencia sanitaria
- Visita a atención primaria
- Visita a urgencias
- Infección con hospitalización
- Infección nosocomial
- Muerte por rotavirus
- Muerte por otras causas

En la página siguiente se muestra el esquema del modelo para la estrategia de “No Vacunación” (Figura 4). Todos los individuos comienzan en el estado “No infección previa” y pueden evolucionar durante un año por las distintas ramas hasta finalizar en alguno de los tres estados que se contemplan, mantenerse en “No infección previa”, “Post-infección” o “Muerte”.

Las otras dos estrategias evaluadas, “Vacunación universal” y “Vacunación a población de riesgo” mantienen el mismo modelo de enfermedad, aunque con dos subgrupos (población vacunada y no vacunada). Se han realizado ajustes en las probabilidades de esos subgrupos con el objetivo de intentar representar lo más fielmente posible las diferencias que se producen al considerar que con cada una de las dos estrategias de vacunación se vacuna a poblaciones diferentes. Los ajustes en las estrategias de vacunación se presentan más adelante.

Figura 4. Esquema del modelo de Markov de la estrategia de "No Vacunación"



### 5.3.1.1. Estimación de las incidencias

La incidencia de hospitalización y letalidad por rotavirus se ha calculado a partir de datos del CMBD (62) contabilizando los ingresos en los que se identifica GEA-RV entre los diagnósticos al alta (incluyendo diagnóstico primario y otros diagnósticos). Para calcular las tasas de incidencia se ha utilizado la población residente en España según el INE para ese año.

El resto de los datos de incidencia se han obtenido de la RS realizada para el informe. Se ha seleccionado información del contexto español siempre que ha sido posible y siempre que la información fuera de calidad. La mayor parte de la información obtenida se refiere a periodos prevacunación (anteriores a 2006). En el caso de las hospitalizaciones, aunque se disponía de información más reciente, se han considerado preferentemente las tasas de hospitalización del periodo prevacunación 2000-2005 dado que representan más fielmente la situación de la infección sin el efecto de la vacunación. Esto nos permite evaluar con más exactitud la eficiencia comparada entre la no vacunación y los otros dos escenarios de vacunación contemplados.

La incidencia identificada en el CMBD para el periodo 2000-2006 fue de 217,39 ingresos por cada 100.000 niños menores de 5 años (tabla 2), aunque es previsible que en una parte de las GEA con hospitalización no se produjera la identificación del virus causante con lo que las tasas presentadas presentan un grado de infradiagnóstico. La RS más reciente y de calidad estima una cifra de ingresos por GEA-RV en menores de cinco años en países de nuestro entorno claramente mayor que la obtenida con el CMBD (500 a 544 casos por 100.000 personas/año) (2). Sin embargo, España ha reportado tasas de infección generalmente situadas en el rango bajo entre los países de nuestro entorno (ECDC 2017). Las cifras identificadas en la literatura para España y para el periodo prevacunación oscilan entre 100 y 660 ingresos/100.000 < 5 años, pero de los 7 estudios identificados cinco se situaban en el rango entre 100 y 215 (Cilla 2010; García Basteiro 2011; Gil de Miguel 2006; López de Andrés 2008; Visser 1999) (63-67), uno proporcionaba una incidencia de 480 (Luquero-Alcalde 2008) (68) y otro de 650 (Van Damme 2007) (17).

Teniendo en cuenta lo anterior, se asume en el caso base un infradiagnóstico del 50%, es decir que por cada dos casos en el que se identifica el virus en uno no se identifica. Ese ajuste proporciona una incidencia para ese periodo pre-vacunal de 326,09 ingresos por cada 100.000 menores de 5 años. En cualquier caso, en una sección posterior de este informe se presenta el ejercicio de validación no solo de estos datos sino de los otros parámetros del informe frente a las evidencias identificadas. Además, todas las asunciones del modelo se presentan posteriormente y se chequean en el análisis de sensibilidad. Tras el mencionado ajuste por infradiagnóstico se obtienen las siguientes tasas de incidencia (Tabla 13). Los casos de fallecimiento atribuidos a rotavirus en todas las edades, entre el año 1999 y el 2019, se han obtenido también del CMBD y se muestran en la Tabla 14.

**Tabla 13. Incidencia de hospitalización por GEA-RV**

Hospitalizaciones con rotavirus	Tasa incidencia anual x 100.000 hab. (promedio del periodo)	Periodo datos
0-4 años	326,09	2000-2005
5-9 años	6,4291	2000-2005
10-14 años	1,4501	2000-2005
15-44 años	0,0544	2000-2005
45-64 años	0,1222	2000-2005
65-74 años	0,1516	2000-2005
Más de 74 años	0,2842	2000-2005

GEA-RV: Gastroenteritis aguda por rotavirus. Fuentes de información: CMBD e INE. Asunción por infradiagnóstico: incidencia x 2.

**Tabla 14. Fallecimientos por rotavirus**

Año	Casos de fallecimiento	Edad
2000	1	Menor de 1 año
2007	1	Menor de 1 año
2008	1	1-4 años
2013	1	1-4 años
Total	4	

Fuente: CMBD

Con esos datos y teniendo en cuenta que en el periodo 2000-2019 hubo un total de 91.631 ingresos hospitalarios con diagnóstico de rotavirus (CMBD) se obtiene una tasa de letalidad de 4,3653 por cada 100.000 ingresos por rotavirus. Dos fallecimientos ocurridos en personas de mayores de 84 años no han sido incluidos para el cálculo de la letalidad. No se ajusta por infradiagnóstico en el caso base por considerarlo menos probable en el caso de los fallecimientos que en el caso de las hospitalizaciones. En cualquier caso en el análisis de sensibilidad se contemplan cifras de letalidad más altas y se analiza su capacidad para modificar los resultados.

La tabla de mortalidad general de la población se ha obtenido de las tablas de mortalidad (riesgo de muerte) del INE para el año 2019 y para cada tramo anual de edad (69).

A continuación, se presentan los datos de incidencia que se han obtenido para niños menores de cinco años. Con esas tasas se ha construido un modelo de probabilidades de transición que estima incidencia de asistencia sanitaria.

**Tabla 15. Datos de incidencia de GEA-RV en menores de 5 años.**

PARAMETRO	Tasa anual X 1.000 hab	Recogida datos	Fuente	País	Observaciones
Hospitalizaciones	3,2609	2000-2005	CMBD (62)	España	Se asume un infradiagnóstico del 50%, de forma que por cada dos casos en que se identifica el virus en uno no se identifica
Nosocomiales	26,59%*	2000-2005	CMBD (62)	España	* Porcentaje de hospitalizaciones con rotavirus que son nosocomiales
Urgencias	18,90	2004-2005	Ardura-García 2021 (2); Van Damme 2007 (17)	España	El estudio realiza búsqueda activa de casos. Único estudio español identificado en una RS reciente
Atención Primaria	24,84	1997-2011	Ardura-García 2021 (2)	Alemania, Italia	Meta-análisis de tres estudios. Los estudios realizan búsqueda activa de casos
Asistencia sanitaria	44,61				Urgencias + Atención Primaria + Nosocomiales
No solicitan asistencia	178,43	2000-2004	Luquero 2008 (68); Parashar 2003 (70)	España	Asistencia sanitaria x 4 Aplicación del modelo de Parashar para España
TOTAL (asistencia + no asistencia)	223,04				

Con los datos anteriores se ha construido un modelo de enfermedad para menores de cinco años que luego se ha replicado en el resto de los tramos de edad partiendo de las tasas de incidencia identificadas para los menores de edad y manteniendo las mismas probabilidades de eventos. En el [ANEXO 10](#) se muestran los cálculos. Los resultados del modelo se han validado tras la consulta a expertos y la comparación con otras fuentes de información de incidencias

El modelo contabiliza infecciones y sus eventos relacionados, contemplando la posibilidad de que un individuo tenga más de una infección y de que genere más de un evento. Se realizan las siguientes asunciones:

- Se asume infradiagnóstico del 50%.
- Se asume que las visitas a urgencias y a atención primaria proceden de casos de infección diferentes.
- Se asume que por cada caso que solicita asistencia, 4 casos no solicitan asistencia. Estas estimaciones se han obtenido de la aplicación del modelo de Parashar a España por Luquero y cols. (70).
- Para los no infectados se asume el riesgo de muerte de la población general. La letalidad por rotavirus es tan baja que se considera mínima la sobre-estimación de la mortalidad general que se produce al no excluir de la mortalidad general aquellos que han fallecido por rotavirus.

La asunción de que las visitas a urgencias y atención primaria proceden de casos diferentes podría producir una sobreestimación en el número de infecciones. Sin embargo, si se corrige esta sobreestimación el modelo estima un número de visitas a Atención Primaria bajo tal y como se explica en la sección de validación del modelo, por lo que consideramos apropiada esta asunción.

Para calcular la distribución entre hospitalizados procedentes de urgencias o procedentes de atención primaria se han utilizado datos del Registro Español de Altas Hospitalarias (CMBD) (62). Según datos del CMBD de los años 2016 a 2019, el 82,9% de los niños menores de 5 años ingresados por GEA-RV procedían de urgencias.

Para calcular la incidencia de casos de infección que no solicitan asistencia sanitaria se ha utilizado la adaptación del modelo de Parashar al contexto español realizada por Luquero (68). Para el cálculo de la incidencia de casos de infección que solicitan asistencia se han sumado las visitas a urgencias, las visitas a atención primaria y las infecciones nosocomiales.

Con los datos anteriores se ha estimado la incidencia global de infección en menores de cinco años como la suma de las infecciones en las que se solicita asistencia más aquellas en las que no se solicita, resultando en 223,04 casos al año por cada 1.000 niños menores de un año.

Con las tasas de asistencia sanitaria mencionadas se ha calculado la distribución de eventos tal y como se detalla en el [ANEXO 10](#), resultando en las probabilidades de transición de la [Tabla 16](#).

**Tabla 16. Probabilidades de transición**

<b>PROBABILIDADES</b>	
Asistencia Sanitaria	0,200
Atención primaria entre los que reciben asistencia	0,5569
Urgencias entre los que reciben asistencia	0,4237
Nosocomiales entre los que reciben asistencia	0,0194
Hospitalización tras atención primaria	0,01648
Hospitalización tras urgencias	0,1050
Mortalidad entre hospitalizados	0,000043653

En mayores de cinco años la incidencia de infección se ha calculado a partir de las tasas hospitalarias y utilizando las mismas probabilidades que para menores de cinco años. La distribución de casos en menores de cinco años se ha realizado siguiendo la distribución etaria que reporta Díez-Domingo 2010 (71) para menores de cinco años. Los cálculos se exponen en el [ANEXO 10](#). Como resultado se obtienen las tasas de infección globales por edad que se exponen en la [Tabla 17](#).

**Tabla 17. Tasas de incidencia de infección por rotavirus por grupos de edad**

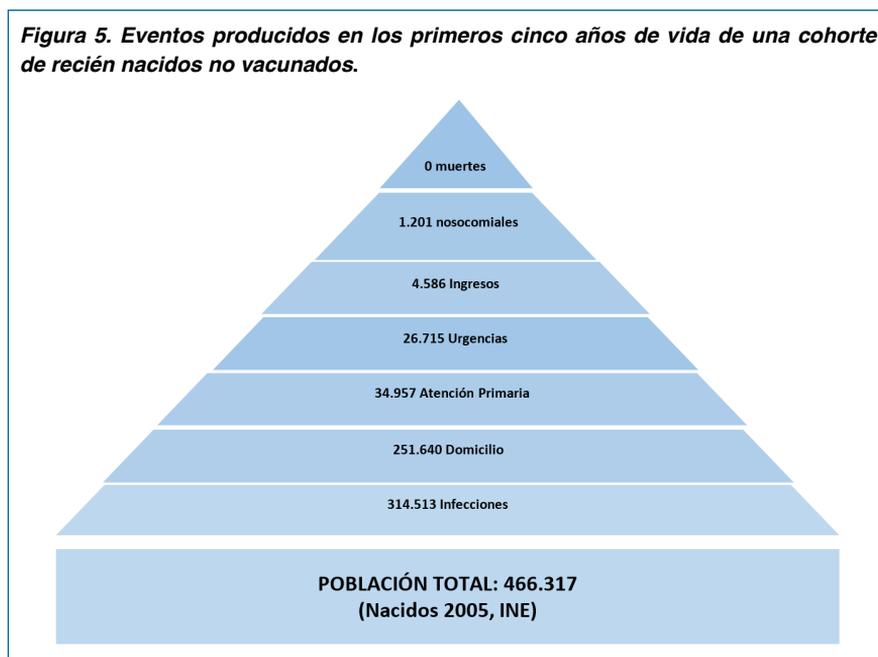
<b>Tasa anual de infección</b>	<b>Casos x 1.000 habitantes</b>
1-12 meses	343,14
13-24 meses	386,07
25-36 meses	235,86
37-48 meses	107,28
49-60 meses	42,82
5-9 años	6,43
10-14 años	1,45
15-44 años	0,0544
45-64 años	0,1222
65-74 años	0,1516
Más de 74 años	0,2842

Las tasas anuales de infección se han transformando en probabilidades anuales siguiendo la siguiente fórmula:

$$1 - e^{-rate*time}$$

### 5.3.1.2. Validación del modelo

Se han aplicado los parámetros citados al modelo en la cohorte de recién nacidos en el año 2005 (periodo pre-vacunación) (466.317 niños) se generan los resultados que se muestran en la [figura 2](#).



Los datos de la figura indican los resultados potenciales que podría tener la cohorte durante los primeros cinco años de vida sin vacunación en términos de eventos relacionados con la infección por rotavirus. Aunque el modelo se ha diseñado para seguir a la cohorte toda la vida a efectos de validación se calculan solo los eventos durante los primeros cinco años de vida y en una población supuesta de no-vacunados ya que según los datos recogidos en el CMBD y presentados en la [Tabla 17](#) un 99,002% de las infecciones se producen en menores de cinco años. Por otra parte, la mayor parte de las evidencias científicas de las que se dispone proporcionadas por literatura científica se refieren a periodos pre-vacunación y a menores de 5 años.

Los eventos estimados por el modelo en una cohorte de recién nacidos a lo largo de 5 años serían equiparables a los eventos que se producen anualmente en la población de 5 años. La población de menores de 5 años a 1 de julio de 2005 (2.213.403) es similar a multiplicar por 5 el número de recién nacidos (2.331.585).

En el caso de las hospitalizaciones, previamente se han expuesto las estimaciones de incidencias obtenidas del CMBD y de la bibliografía. Las hospitalizaciones con GEA-RV observadas en el CMBD en el periodo 2000-2005 (62) oscilaron en el siguiente rango: 2.966 - 6.314. En el CMBD también se reporta un caso de fallecimiento cada lustro aproximadamente. En nuestro modelo se estiman 4.669 ingresos, lo que se situaría en el rango mencionado, en una posición central.

Por otra parte, en cuanto a la incidencia de consultas a Atención Primaria, según datos de la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP) (72) se produjeron entre 106.442 y 135.252 consultas anuales por diarrea entre niños menores de 5 años durante los años 2015 a 2018 (mediana 120.837). Teniendo en cuenta que se estima que un 40% de las GEA en menores de cinco años tienen rotavirus (2) se producirían unas 48.334 consultas de AP en las que el rotavirus sería el agente causal. Nuestro modelo estima una cifra ligeramente inferior de consultas de AP.

Tras la consulta a expertos<sup>1</sup>, se ha considerado que, ante la falta de cifras exactas para todas las tasas y probabilidades de transición requeridas para cumplimentar el modelo, las estimaciones descritas pueden representar adecuadamente el curso de la enfermedad en una cohorte de niños no vacunados.

### 5.3.1.3. Distinción entre las estrategias

Para representar las dos estrategias de vacunación evaluadas se han incorporado al modelo variables modificadoras por eficacia de las vacunas y cobertura de vacunación, además se han recalculado las probabilidades en función del riesgo de la población. Los datos de eficacia de las vacunas se toman de la revisión realizada para este informe y se exponen posteriormente en la sección de resultados. Se ha optado por considerar tanto los datos de eficacia (basados en ECA) como los de efectividad (estudios observacionales), para el caso base y para el análisis de sensibilidad. En la [Tabla 23](#) se resumen los datos considerados y sus rangos. Cuando se disponía de distintos resultados, sintetizados mediante meta-análisis, según los estudios fueran casos y controles o cohortes, para la misma variable se ha seleccionado el resultado basado en los estudios de cohortes al ser diseños de mayor calidad.

---

<sup>1</sup> Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría y Área de Programas de Vacunación de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

En la estrategia de vacunación universal se ha asumido una cobertura de vacunación para el caso base correspondiente a la reportada recientemente por el Ministerio de Sanidad para la vacuna de la poliomielitis (94,7%) (73), vacuna que comparte calendario con la del rotavirus.

La estrategia de vacunación en población de riesgo incorpora una serie de ajustes específicos que se exponen detalladamente en el ANEXO 10 y que se explican resumidamente a continuación:

- La estimación de la cuantía de la población de riesgo se ha hecho con datos del INE, que estiman que entre 2017 y 2019 un 0,9% de los nacimientos fueron de partos antes de las 32 semanas (74).
- Incremento de la cobertura de vacunación de un 2,3% respecto a la población general. Dato procedente del estudio holandés de Bruijning y cols. (75), única evaluación que modeliza la estrategia de vacunación a población de riesgo.
- Incremento de la probabilidad de hospitalización y de visitas a urgencias en la población de riesgo de (OR= 2,8). Se han descontado los casos de la población de riesgo para calcular la probabilidad que se produciría en la población de menos riesgo. Datos obtenidos del estudio realizado en Estados Unidos por Dennehy y cols. (76).
- Incremento probabilidad de infección nosocomial en la población de riesgo de (OR= 2,63). Se han descontado los casos de la población de riesgo para calcular la probabilidad que se produciría en la población de menos riesgo. Datos obtenidos del estudio realizado en España por Herruzo y cols. (77), identificado tras búsqueda bibliográfica sistemática.

Los resultados de estos ajustes generan las siguientes probabilidades tal y como se expone detalladamente en el ANEXO 10 y se resume en la Tabla 18.

**Tabla 18. Probabilidades de transición en las tres estrategias evaluadas.**

<b>PROBABILIDADES</b>	<b>No vacunados</b>	<b>Población de riesgo</b>	<b>Población no de riesgo</b>
Asistencia Sanitaria	0,200	0,3589	0,1986
Atención primaria entre los que reciben asistencia	0,5569	0,3103	0,5608
Urgencias entre los que reciben asistencia	0,4237	0,6612	0,4199
Nosocomiales entre los que reciben asistencia	0,0194	0,0285	0,0193
Hospitalización tras atención primaria	0,01648	0,04716	0,01621
Hospitalización tras urgencias		0,1073	0,1049
Mortalidad entre hospitalizados	0,000043653	0,000043653	0,000043653

#### 5.3.1.4. Costes

La búsqueda bibliográfica realizada para la RS de este informe ha sido útil para la identificación de fuentes de costes. El objetivo era identificar tanto costes sanitarios como no sanitarios, directos e indirectos relacionados con la infección por rotavirus en España. Los datos de costes sanitarios relacionados con la hospitalización se han tomado del CMBD. El estudio de Giaquinto y cols. (25) nos ha permitido identificar datos españoles de una gran parte de los parámetros de interés. Este estudio proporciona datos de calidad para España para las siguientes situaciones clínicas: consulta a atención primaria, a urgencias e infección domiciliaria, de costes tanto directos, como indirectos. También nos proporciona información sobre costes de la infección nosocomial. Con los datos del estudio de Díez-Domingo y cols. se ha podido completar la información sobre costes directos sanitarios y costes indirectos de la infección nosocomial, así como sobre los costes indirectos de la infección domiciliaria. En la [Tabla 19](#) se recogen los costes actualizados a 2021 que se han identificado para completar el modelo. Se distingue entre costes sanitarios, no sanitarios, directos e indirectos. Se distingue también si los costes son asumidos por el SNS o son asumidos por los ciudadanos (sociedad).

En relación a los costes directos sanitarios de los casos que requieren hospitalización, se ha considerado la media que aparece reflejada para dichos costes para los años 2010 y 2015 dado que el infradiagnóstico se daría especialmente en periodos pre-vacunación en los que la atención ante el rotavirus era menor. Además, no se han considerado los datos más cercanos porque podrían estar más contaminados por el efecto de la vacunación.

Los costes directos sanitarios de los casos de infección nosocomial se han extraído de Díez-Domingo (71) dado que permiten identificar el coste adicional que ocasiona la adquisición de una infección por rotavirus durante una hospitalización por otro motivo. Para los costes directos sanitarios, no asumidos por el pagador (perspectiva social), y para los costes directos no sanitarios, se han imputado aquellas cifras referidas por Giaquinto en los casos de hospitalización (25). Este estudio tiene en cuenta costes sanitarios asumido por la sociedad (suero oral y medicación antidiarreica) y costes no sanitarios (transporte, gasto extra en pañales en casos que no requieren hospitalización y gasto extra por contratación de cuidadores en algunos casos). Estas estimaciones se basaron en las encuestas realizadas por el equipo de Giaquinto a padres de niños afectados. Los costes indirectos de los casos nosocomiales también se han recogido de Díez-Domingo (71), y están calculados a partir de los días de trabajo perdidos por un caso de hospitalización, el valor promedio de una jornada laboral en la UE y la proporción de padres que deben ausentarse del trabajo.

Para los casos que no requieren asistencia sanitaria, denominados domiciliarios, se ha identificado una única fuente de información que proporciona los días de trabajo perdidos en España (71). Se asume que los casos domiciliarios generan un gasto directo a las familias aproximadamente de la mitad del que ocasionan los casos que solicitan atención primaria. Estos datos se han tomado de Giaquinto 2007 (25).

El coste de la vacunación se ha estimado considerando tanto los costes de administración como los costes de adquisición del producto. El precio actual de venta al público en España de una dosis de Rotarix® es de 93,66 €, con lo que el coste de la vacunación completa mediante adquisición por el público en farmacias es de 187,32 € (dos dosis) (78). El precio actual de venta al público en España de una dosis de RotaTeq® es de 69,50 €, con lo que el coste de la vacunación completa mediante adquisición por el público en farmacias es de 208,50 € (tres dosis) (78).

La estimación de costes de administración de las vacunas se ha calculado a través de las cifras de costes publicadas en 2020 por el Área de Programas de Vacunación del Ministerio de Sanidad (73) y cuyo precio unitario, independiente del número de vacunas que se administren es 6 €. Se ha asumido que las dos dosis de Rotarix® se administrarían junto a otras que figuran en el calendario de vacunación a los 2 y 4 meses, por lo que asumimos una reducción a la mitad en el coste de la administración de Rotarix®, es decir, el coste de la administración de las dos dosis de Rotarix® sería 6 €.

En el caso de RotaTeq®, las dos primeras dosis se administrarían igual que para Rotarix® (6 € de coste de administración), sin embargo, la tercera y última dosis de RotaTeq® debe administrarse en la consulta para revisión del niño sano, en la que no se administra ninguna vacuna y que tiene lugar a los 6 meses, por lo que sumaríamos otros 6 € de administración. Por tanto, el coste total de administración de las tres dosis de RotaTeq® sería de 12 €.

### 5.3.1.5. Utilidades

En la [Tabla 20](#) figuran las principales referencias sobre pérdidas de utilidad (calidad de vida) relacionadas con la infección por rotavirus que se han encontrado en la revisión de literatura. Se observa una multiplicidad de fuentes y de resultados que estiman pérdidas de utilidad tanto para el niño como para sus cuidadores. Se ha considerado, al igual que en la mayoría de los estudios de evaluación de la vacunación frente a rotavirus identificados, que en un caso de infección se pueden atribuir pérdidas de utilidad tanto para el niño como para dos cuidadores.

Dada la multiplicidad de estimaciones encontradas en la literatura se ha optado por utilizar principalmente las cifras proporcionadas en un trabajo reciente del equipo liderado por Marlow (84), dado que refiere utilidades en función de la gravedad (Escala de Vesikari (86)) tanto para los niños como para las personas cuidadoras. La utilización de datos por tramos de edad habría supuesto la utilización de estimaciones dispares que le restaría coherencia al modelo. En la [Tabla 21](#) se expone la selección de datos de utilidad que se ha considerado para incorporar en nuestro modelo.

**Tabla 19. Costes medios unitarios por visita, ingreso o generados en un caso domiciliario en € (los datos se proporcionan en euros y se actualizan a septiembre de 2021).**

	Costes directos				Costes indirectos		TOTAL
	Sanitarios SNS	Sanitarios sociedad	No sanitarios sociedad	Sociedad			
Atención Primaria	Valor original	17 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	125 <sup>a</sup>		166
	Año índice	2004	2004	2004	2004		-
	Valor 2021	22,56	13,27	18,58	165,88		220,29
Urgencias	Valor original	204 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>	17 <sup>a</sup>	172 <sup>a</sup>		409
	Año índice	2004	2004	2004	2004		-
	Valor 2021	270,71	21,23	22,56	228,24		542,74
Hospitalización	Valor original	2163,61 <sup>b</sup>	14 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>	279 <sup>a</sup>		2466,61
	Año índice	2013	2004	2004	2004		-
	Valor 2021	2315,06	18,58	13,27	370,23		2717,14
Nosocomial	Valor original	744 <sup>c</sup>	14 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>	152,8 <sup>c</sup>		920,8
	Año índice	2006	2004	2004	1999		-
	Valor 2021	924,79	18,58	13,27	238,98		1195,62
Domicilio	Valor original	-	5 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	23,8 <sup>c</sup>		35,8
	Año índice	-	2004	2004	1999		-
	Valor 2021	-	6,635	9,29	37,22		53,145

a) Giaquinto 2007 (25). b) CMBD 2010-2015 (62). c) Díez-Domingo 2010 (71)

**Tabla 20. Pérdida de utilidad por episodio de infección según distintas fuentes de la literatura científica.**

	<b>Situación clínica</b>	<b>Pérdida utilidades</b>	<b>Fuente</b>
Niños	GEA-RV	0,0022	(79,80)
	Diarrea por GEA-RV < 12 meses	0,0019	(81)
	Diarrea por GEA-RV > 12 meses	0,0028	
	Urgencias por GEA-RV < 18 meses	0,0039	(81,82)
	Urgencias por GEA-RV 18 meses - 5 años	0,0055	
	Hospitalización por GEA-RV (curso grave) < 18 meses	0,01	
	Hospitalización por GEA-RV (curso grave) 18 meses - 5 años	0,014	(83)
	Caso leve GEA-RV sin asistencia sanitaria < 18 meses	0,0009	
	Caso leve GEA-RV sin asistencia sanitaria > 18 meses	0,0013	
	Urgencias por GEA-RV < 18 meses	0,0018	
	Urgencias por GEA-RV > 18 meses	0,0026	
	Hospitalización por GEA-RV (curso grave) < 18 meses	0,0048	
	Hospitalización por GEA-RV (curso grave) > 18 meses	0,0067	
	Urgencias por GEA-RV	0,0029	(84)
	Hospitalización por GEA-RV (curso grave)	0,0034	
Cuidadores	GEA-RV	0,0018	(79,80)
	Caso leve GEA-RV sin asistencia sanitaria (cuidador primario)	0,0014	(85)
	Caso leve GEA-RV sin asistencia sanitaria (cuidador secundario)	0,0014	
	Urgencias por GEA-RV (cuidador primario)	0,0014	(84)
	Urgencias por GEA-RV (cuidador secundario)	0,0015	
	Hospitalización por GEA-RV (persona cuidadora primaria)	0,004	
	Hospitalización por GEA-RV (persona cuidadora secundaria)	0,0028	

Puesto que en el trabajo de Marlow no se proporcionan cifras de utilidades respectivas a los casos clínicos leves, estas se han extraído de otros trabajos. Para estimación de la pérdida de utilidad en niños GEA-RV leve se ha empleado un estudio reciente de Aidelsburger (83), usando la mediana entre los dos grupos de edad descritos. En el caso de la utilidad percibida por las personas cuidadoras en los casos leves, se ha usado la cifra estimada recientemente por Hansen-Edwards (85), aunque en este caso no se distingue entre cuidador primario y secundario, por lo que se ha atribuido a ambos casos el mismo valor. Las estimaciones de ambos trabajos se encuentran en sintonía con el resto de valores empleados en el modelo.

**Tabla 21. Pérdidas de utilidad incorporadas en el modelo**

	<b>Situación clínica</b>	<b>Pérdida utilidades</b>	<b>Fuente</b>
Niños	Caso leve sin asistencia sanitaria (mediana)	0,0011	Aidelsburger, 2014 (83)
	Caso moderado	0,0029	Marlow 2015 (84)
	Caso grave	0,0034	
Cuidador primario	Caso leve sin asistencia sanitaria	0,0014	Hansen-Edwards 2017 (85)
	Caso moderado	0,0014	Marlow 2015 (84)
	Caso grave	0,004	
Cuidador secundario	Caso leve sin asistencia sanitaria	0,0014	Hansen-Edwards 2017 (85)
	Caso moderado	0,0015	Marlow 2015 (84)
	Caso grave	0,0028	

### 5.3.1.6. Análisis

#### Análisis de Coste-Utilidad

Se ha realizado un análisis coste-utilidad en el que el indicador fundamental a calcular ha sido la RCUI, que estima el coste necesario para ganar un AVAC con una nueva estrategia en relación a la estrategia de comparación. El modelo de Markov que se ha expuesto anteriormente se ha aplicado a las dos vacunas disponibles y con dos perspectivas de análisis (sistema de salud y social). El modelo sigue a una cohorte hipotética de recién nacidos hasta los 100 años de edad. Se han calculado los eventos clínicos relacionados con la infección por rotavirus que se producirían en la cohorte de recién nacidos en el año 2005 (466.317 según el INE). Se ha utilizado esa cantidad por corresponder al año previo a la introducción de las vacunas frente a rotavirus en España y dado que se pretende conocer el efecto de la ausencia de vacunación y compararlo con dos estrategias vacunales.

Se ha calibrado y validado el modelo con la consulta a expertos<sup>2</sup> y con la comparación con datos de la vida real tal y como se ha expuesto anteriormente. En el caso base se ha incorporado una tasa de descuento del 3% tanto para costes como para efectos de acuerdo a las recomendaciones de la Guía de López-Bastida (87). Todos los costes se han actualizado a septiembre de 2021. El modelo se ha construido utilizando el software TreeAge Pro 2018®. Se ha realizado ajuste de medio ciclo en el modelo.

Se asume un umbral de disponibilidad a pagar por AVAC de entre 22.000 y 25.000 euros. Este umbral es el resultado de la investigación realizada para la RedETS por Vallejo y cols. (88) y que coincide parcialmente con otros propuestos anteriormente para España (89).

---

<sup>2</sup> Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría; Área de Programas de Vacunación de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

## Análisis de Sensibilidad

Se ha realizado análisis de sensibilidad determinístico univariante sobre todas las variables que sustentan el modelo y para la comparación más relevante, es decir la comparación entre vacunación a población de riesgo y vacunación universal desde la perspectiva social. En cualquier caso para las variables que resultaban más sensibles se han explorado todas las comparaciones y se ha analizado con más detalle la influencia de los cambios en esa variable sobre los resultados. Las modificaciones más importantes se muestran en gráficos de tornado.

Para la selección de rangos en los valores de las variables se han utilizado preferentemente aquellos valores disponibles en las fuentes de información seleccionadas para esa variable (intervalos de confianza de las estimaciones o los valores menores y mayores cuando se utilizaban varias fuentes y no era posible realizar meta-análisis). Se ha utilizado preferentemente literatura del contexto español.

En el caso de probabilidades calculadas a partir de varias tasas se han usado, a la vez, todos los valores máximos o mínimos del intervalo de confianza al 95% o el factor de variación correspondiente para cada una de las tasas que componen el cálculo. Para algunas variables de costes no se disponía de información de rangos con datos españoles por lo que se han utilizado rangos amplios de una magnitud similar a la variabilidad observada en Giaquinto 2007 (25) (descuento del 60% del valor y aumento del 100% del valor). Estas variables son: costes sanitarios de atención primaria, costes sociales de casos con atención primaria, costes sociales de casos con atención urgente, costes sociales de casos domiciliarios.

En las dos estrategias de vacunación se ha realizado un análisis de sensibilidad incorporando una variable relativa a un potencial incremento de los casos de hospitalización por invaginación en los vacunados. Debido a que este exceso no se confirma en ensayos aleatorios de alta calidad, ni en la RS de estudios observacionales realizada para este informe, tal y como se reporta en la sección de resultados de seguridad, esta variable solo se ha incorporado en el análisis de sensibilidad. En el rango alto del análisis de sensibilidad para esta variable, y ante la disparidad de resultados obtenidos en los estudios, se ha optado por asumir el exceso de riesgo reportado en las fichas técnicas de ambas vacunas (hasta 6 casos por 100.000 vacunados) (90). Los casos de invaginación se han asignado al primer ciclo de Markov mediante incrementos proporcionales en la tasa de hospitalización para ese año (hasta 6 casos más de hospitalización por 100.000 vacunados).

## 5.4. Análisis de Impacto Presupuestario

El análisis de impacto presupuestario se ha realizado partiendo de una simulación de costes y eventos para los primeros 5 años de vida, con el modelo de Markov construido y descrito previamente y bajo la perspectiva del SNS. El marco temporal de 5 años es habitual en los análisis de impacto presupuestario (91,92). Además en los 5 primeros años de vida se producen el 99% de las infecciones por rotavirus tal y como se observa en la [Tabla 17](#). La tasa de descuento en este análisis se ha considerado como 0%.

Sobre la población de nacidos en España estimada por el INE (última estimación correspondiente a 2020) se han calculado los presupuestos anuales medios, desde la perspectiva del SNS, necesarios para implementar las estrategias evaluadas teniendo en cuenta reducciones de cobertura de vacunación.

Los resultados del modelo durante esos cinco primeros años de edad han permitido calcular el coste medio anual por recién nacido incluyendo todas las variables de costes sanitarios imputables al SNS, tanto de inversión en el programa de vacunación, como otros costes asistenciales. Con esos datos se asume que los costes repercutidos a los recién nacidos durante cinco años son similares a los costes repercutidos a los menores de cinco años durante un año. Eso nos ha permitido calcular el impacto anual bruto para menores de cinco años. Con todo ello, se han calculado las diferencias entre la estrategia de vacunación a población de riesgo y la de vacunación universal, lo que proporciona el impacto presupuestario neto de pasar de una estrategia a otra para el SNS.

## 5.5. Perspectiva de los pacientes y aspectos organizativos, éticos y sociales

Se ha realizado búsqueda activa de asociaciones de pacientes relacionadas a través de la Plataforma de Organizaciones de Pacientes sin resultados positivos. No se ha identificado ninguna asociación que pudiera expresar su experiencia con la enfermedad y con la tecnología.

En cualquier caso, a través de una revisión rápida de la literatura, se ha identificado información relevante en relación con la aceptabilidad hacia la introducción de nuevas vacunas en general y también específica sobre la vacuna frente a rotavirus.

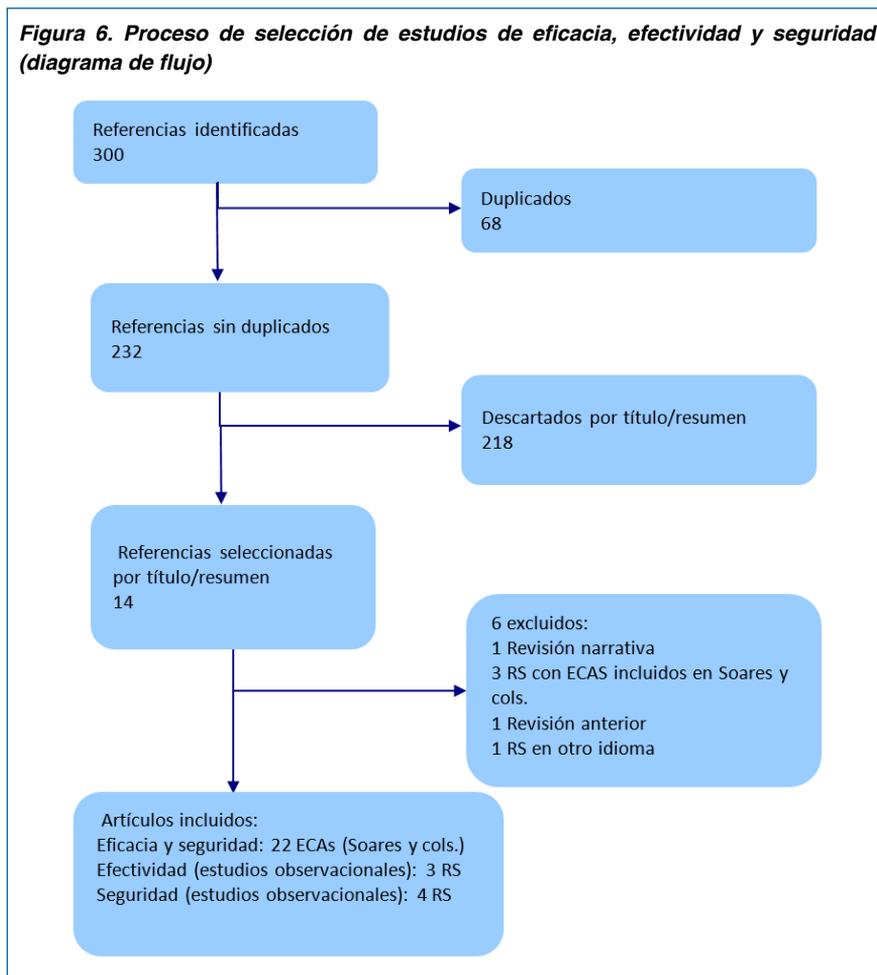
Para conocer las necesidades organizativas de la posible implementación de la vacunación contra rotavirus, se ha utilizado como recursos el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida publicado por el Ministerio de Sanidad y las fichas técnicas de las dos vacunas comercializadas en España y publicadas en el Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA). Con ello se ha podido conocer las edades de vacunación infantil establecidas y las necesidades de administración de las vacunas en estudio (29,31,35).

# 6. Resultados

## 6.1. Resultados de las revisiones sistemáticas sobre seguridad eficacia y efectividad

La búsqueda de la literatura permitió identificar 300 RS sobre eficacia, efectividad y seguridad de la vacunación contra rotavirus. Tras la eliminación de duplicados, se seleccionaron para su evaluación por título y resumen 232 referencias. Finalizada la revisión de texto completo, se incluyeron 6 RS, una RS para eficacia y seguridad, 2 RS para efectividad y 3 RS con estudios observacionales para seguridad. La RS sobre eficacia y seguridad basada en ECAs es una revisión Cochrane de 2019 (51), de calidad suficiente evaluada con la herramienta AMSTAR, por lo que se llevó a cabo una actualización de la misma, identificando un total de 849 referencias posteriores a abril de 2018, que fueron excluidas fundamentalmente por no tratarse de ECA o por ser estudios anteriores a la RS seleccionadas. Para el análisis de efectividad se incluyeron 4 RS que incluían estudios no aleatorizados: Burnett, Wang y Sun y cols. (93-95) y para el estudio de la seguridad basada en datos del mundo real, se incluyeron 4 RS que analizaban la seguridad de las vacunas contra el rotavirus: Gidengil, Rha, Kassim y Mellone y cols. (90,96-98) (Figura 6).

**Figura 6. Proceso de selección de estudios de eficacia, efectividad y seguridad (diagrama de flujo)**



## 6.1.1. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

### 6.1.1.1. Descripción de estudios sobre eficacia y seguridad

La RS de Cochrane realizada por Soares y cols. tiene como objetivo analizar la eficacia y seguridad de las vacunas Rotarix®, RotaTeq® y Rotavac frente a placebo, no vacunación y otras vacunas. Esta RS solo incluyó ensayos clínicos aleatorizados. Las medidas de resultado se dieron estratificadas según la tasa de mortalidad (alta o baja) de la nacionalidad de los estudios incluidos. Las medidas de resultado primarias consideradas por Soares y cols. fueron las GEA graves causadas por rotavirus, todas las causas de GEA graves, todas las causas de mortalidad, eventos adversos serios y casos de invaginación.

La calidad de esta RS fue evaluada con la herramienta AMSTAR 2 (ANEXO 2). La confianza general en los resultados de la RS de Soares y cols. es alta, con una respuesta positiva en la mayoría de los dominios críticos (protocolo registrado antes de la revisión, adecuada búsqueda de la literatura, justificación de los estudios excluidos, riesgo de sesgo de los estudios incluidos, cribado de estudios y extracción de datos, información sobre estudios excluidos, métodos meta-analíticos apropiados, consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados y discusión de la heterogeneidad), en cambio su valoración fue negativa en la consideración del riesgo de sesgo en la inclusión de estudios en el meta-análisis y en la valoración exhaustiva del riesgo de sesgo de publicación.

De los 55 ECA incluidos en la RS, se han seleccionado aquellos que se corresponden con nuestros criterios de selección, tal como se han explicado en la sección de metodología. Tras este cribado, seleccionamos 13 ECA que evaluaban eficacia de Rotarix® y 9 de RotaTeq®.

#### 6.1.1.1.1. Descripción de los estudios sobre Rotarix®

Se seleccionaron 13 ECA que evalúan la eficacia y la seguridad de RV1 (Rotarix®) y que han sido publicados entre 1998 y 2012 (ANEXO 4 y ANEXO 5). Los estudios se han realizado en Estados Unidos (EEUU) (3 estudios), Canadá (1 estudio), Finlandia (4 estudios), Corea (2 estudios), Japón (1 estudio), Europa (2 estudios) y Latinoamérica (2 estudios). Algunos estudios publican datos de varios países.

El estudio etiquetado por Soares y cols. como GSK[041] 2007, no está publicado como artículo científico. Sin embargo, hay disponibilidad de información relativa a este estudio en la página web [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), lo que nos ha permitido incluirlo (99).

En total estos estudios incluyen 73.608 participantes, de los que 63.225 pertenecen al estudio internacional de Ruiz-Palacios y cols. (100). Casi todos los estudios incluían niños sanos entre las 6-12 semanas de edad (27,99-103), el resto de estudios muestran una variabilidad en la edad de administración de la primera dosis que oscila entre las 5 y las 26 semanas.

Todos los estudios administraron 2 dosis de vacuna Rotarix®; éstas podían administrarse separadas entre 6 y 10 semanas (104-106), en el intervalo de un mes (107) o de 4 a 8 semanas (27,100-103,108-110).

No todos los estudios reportaron información sobre eficacia y seguridad. Los estudios de Bernstein 1998 y Vesikari 2004a (103,105) solo aportan información de seguridad, pero no de eficacia.

En cuanto al método llevado a cabo para la recolección de datos sobre los eventos adversos, en 3 estudios se utilizó una combinación de métodos activo, mediante contacto telefónico con los padres o por consulta de registros hospitalarios y pasivo mediante tarjetas diarias cumplimentadas por los padres (102,104,110). Siete estudios utilizaron solo el método pasivo (27,101,103,105,106,108,109) y otros 3 estudios no informaban sobre el método utilizado (99,107).

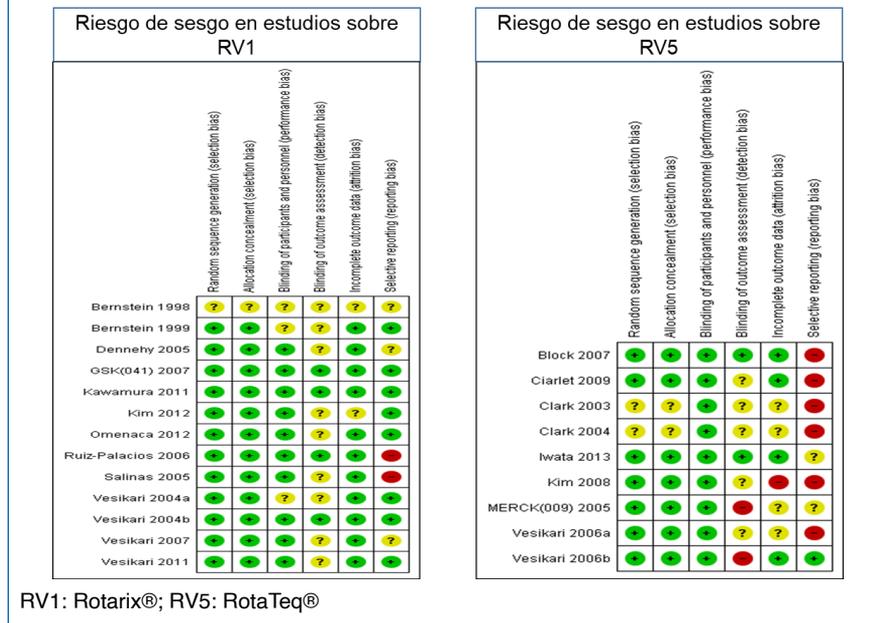
La mayoría de los estudios fueron financiados por GlaxoSmithKline Biologicals (27,99,110,100-103,106-109), salvo dos de ellos que se financiaron a través de Virus Research Institute, Inc. (Ahora Avant Immunotherapeutics Inc.).

## Riesgo de sesgo de los estudios incluidos sobre Rotarix®

En la mayoría de los estudios el riesgo de sesgo es bajo para todos los tipos de sesgo, aunque en algunos estudios no está claro el riesgo de sesgo de detección, desgaste o información. En la [Figura 7](#) se muestra el riesgo de sesgo de todos los ECA incluidos en esta revisión, donde los símbolos en color verde indican que no hay riesgo de sesgo, en color amarillo que no está claro el riesgo de sesgo y en color rojo significa que el riesgo de sesgo es alto.

La aleatorización y el cegamiento de participantes presentan, en general, bajo riesgo de sesgo; en cambio los sesgos de detección y de desgaste presentan riesgos poco claros en su mayoría. El sesgo de información es el que presenta un riesgo más alto en más estudios.

**Figura 7. Riesgo de sesgo de los ensayos incluidos.**



## Grado de confianza en la certeza de la evidencia

El grado de confianza en la certeza de la evidencia es alto para la mayoría de las variables (ANEXO 3). Solo es moderado para 3 desenlaces: GEA-RV con hospitalización a 1 año, eventos adversos graves que requieren hospitalización y eventos adversos graves que requieren interrupción de la vacunación, en todos estos casos por un riesgo alto de sesgo de realización debido a la ausencia de cegamiento de participantes o profesionales.

### 6.1.1.1.2. Descripción de los estudios sobre RotaTeq®

Siguiendo los mismos criterios que para Rotarix®, se han identificado 9 ECA sobre la eficacia y seguridad de RotaTeq® publicados entre 2003 y 2009: tres estudios realizados a nivel internacional, uno de ellos en 3 centros de Finlandia y en 7 centros de EEUU (111), otro en países de la Unión Europea (112) y otro de ellos realizado en centros de Alemania, Bélgica, Costa Rica, EEUU, Finlandia, Guatemala, Italia, Jamaica, Méjico, Puerto Rico, Suecia y Taiwan (34). Del resto de los estudios, 3 fueron realizados en EEUU (113-115), uno en Japón (116), uno en Corea del Sur (117) y otro en Finlandia (34). Uno de los estudios no ha sido publicado en

una revista científica, pero los datos son accesibles a través de la página de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (115).

En total, estos estudios incluyeron 76.752 participantes, de los que 70.301 pertenecían al estudio internacional (34). Todos los estudios incluían niños sanos entre las 6-12 semanas de edad, excepto un estudio que incluía niños con una edad de 2-4 meses (113), un estudio que incluía niños entre 2-6 meses de edad (114) y un estudio que incluía niños con una edad entre 2-8 meses de edad (115).

En todos los estudios incluidos se administraron 3 dosis de la vacuna RotaTeq®, aunque variaban en el tiempo de administración que iba desde las 4-10 semanas (111,115-117), 4-8 semanas (34,45), 6-8 semanas (113,114) y 4-6 semanas (112). En todos los casos el comparador fue un placebo. Uno de los estudios analizó la eficacia de los componentes de la vacuna pentavalente, G1-4, P1A, y G1-4 conjuntamente con P1A en grupos separados (34). Un estudio administraba la vacuna conjuntamente con las vacunas de la difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, poliovirus e *H. influenzae* tipo B (112).

Todos los estudios informaron sobre medidas de seguridad de la vacuna, y 7 de los 9 estudios también incluyeron medidas de eficacia de la vacuna como casos de GEA-RV, casos de GEA grave o GEA con hospitalización.

Respecto al método utilizado para la recolección de datos de los eventos adversos, en 6 estudios se utilizó una combinación de método activo, mediante contacto telefónico con los padres y método pasivo, mediante tarjetas diarias cumplimentada por los padres (34,45,111-114). Dos estudios utilizaron solo el método pasivo (116,117) y un estudio no informaba sobre el método utilizado (115).

Todos los estudios incluidos fueron financiados por Merck & Co.

## Riesgo de sesgo de los estudios incluidos sobre RotaTeq®

Siete de los nueve estudios incluidos sobre la vacuna pentavalente presentaron bajo riesgo de sesgo sobre la generación de secuencia, ocultación de la asignación y cegamiento, y dos estudios presentaron riesgo poco claro. Cuatro estudios fueron evaluados con alto riesgo de sesgo en el dominio de información selectiva (Figura 7).

## Grado de confianza en la certeza de la evidencia

El grado de confianza en la certeza de la evidencia es en general alto o moderado (ANEXO 3). Para la medida de GEA-RV graves, la confianza es moderada para el seguimiento a un año por riesgo de sesgo alto de los estudios incluidos, debido a la falta de información sobre la aleatorización y el cegamiento de algunos estudios. En el caso de las GEA graves con un seguimiento de dos años la confianza en la certeza de la evidencia es alta.

La confianza en la certeza de la evidencia para las GEA de cualquier gravedad a un año es moderada por riesgo de sesgo alto debido a la falta de información sobre aleatorización y cegamiento en algunos estudios. La confianza en la certeza para el seguimiento de 2 años es alta.

El grado de confianza en la certeza de la evidencia para las GEA-RV que precisen atención médica u hospitalización es alto, al igual que para la mortalidad.

En el caso de eventos adversos graves, la confianza en la evidencia es moderada por riesgo de sesgo alto debido a la falta de información sobre aleatorización o cegamiento en algunos estudios. En el caso de los eventos adversos graves que requieren la interrupción de vacunación, la confianza en la certeza de la evidencia es baja debido a riesgo de sesgo alto y a riesgo alto de inconsistencia debido a que los estudios incluidos muestran resultados de efecto distintos. Para la medida de invaginación intestinal debida a la vacuna la certeza de la evidencia es moderada debido a riesgo de sesgo alto.

### 6.1.1.2. Descripción estudios sobre efectividad

La RS de Sun y cols. recoge resultados de eficacia, efectividad y seguridad de las diversas vacunas frente a rotavirus comercializadas (94). Se buscaron estudios publicados hasta julio de 2018 (con actualización hasta julio de 2020). Los autores incluyeron 121 estudios, que comprendían 57 ECAs, 50 estudios de casos y controles y 14 estudios de cohortes. En el caso de los ECAs y los estudios de casos y controles se incluían trabajos estadounidenses, europeos, asiáticos, de América Latina y África. Los estudios de cohortes eran de diseño prospectivo y retrospectivo y englobaban EEUU, Canadá, Polonia, España, Francia, Israel, Bangladesh, Tailandia, Brasil y Malawi.

La calidad de la revisión fue valorada en base a los criterios AMSTAR-2, obteniendo una valoración positiva en 11 de los 16 dominios y estableciendo la calidad de la evidencia como moderada-baja al no cumplir exhaustivamente todos los criterios de los dominios críticos correspondientes a la realización de un protocolo de revisión previo, la justificación de los estudios excluidos, la metodología en la combinación estadística de resultados y la discusión del impacto del riesgo de sesgo de los estudios incluidos ([ANEXO 2](#)).

La revisión de Wang y cols. evaluaba la efectividad de RotaTeq® (95). Se trata de una RS con meta-análisis que reúne trabajos publicados desde 2006 hasta mayo de 2020. Buscaron exclusivamente artículos con un diseño de casos y controles o cohortes, con resultados en términos de efectividad medida mediante las hospitalizaciones por GEA-RV o de las visitas a urgencias con motivo de GEA-RV. Finalmente, se seleccionaron un total de 32 estudios que cumplieran con los criterios de inclusión, de los cuales 28 fueron utilizados en el meta-análisis principal, porque 4 estudios fueron excluidos por no incluir pruebas diagnósticas confirmatorias o por ser estudios duplicados. De los estudios incluidos, 10 fueron realizados en Estados Unidos, 2 en Australia, 4 en países o regiones de Latinoamérica y el Caribe, 6 en Europa, 2 en África y 4 en Asia. 22 estudios presentaban una metodología de casos-controles, efectuados en entorno hospitalario, y el resto eran estudios de cohortes retrospectivas, realizados con registros electrónicos de pacientes atendidos en diversos centros de atención sanitaria. Los resultados se ofrecen estratificados por número de dosis, edad y por agrupaciones de países en función de la clasificación económica del Banco Mundial (118).

La calidad de la revisión fue evaluada con la herramienta AMSTAR-2. El resultado de esta valoración fue una calidad moderada-alta, con la mayoría de dominios evaluados teniendo una valoración positiva. Las principales carencias detectadas se relacionaban con la ausencia de un protocolo previamente establecido para la revisión; la extracción de datos, que no se realizó por duplicado; la justificación de las exclusiones que tuvieron lugar, y la información sobre las fuentes de financiación de los estudios incluidos ([ANEXO 2](#)).

La RS de Burnett y cols. tenía como objetivo evaluar la efectividad de Rotarix® y RotaTeq® en diferentes lugares del mundo, clasificándolos en función de la tasa de mortalidad por GEA-RV (93). La efectividad se midió a través de los diagnósticos confirmados de rotavirus en niños menores de 2 años hospitalizados. Se buscaron estudios observacionales con metodología casos-controles desde 2006 a 2019.

Los autores incluyeron 60 estudios con diseño de casos-controles de 32 países, publicados entre 2013 y 2017. Los resultados se dieron estratificados según la tasa de mortalidad por GEA-RV (alta, media o baja) de la nacionalidad de los estudios incluidos. La medida de resultado primaria considerada fueron las hospitalizaciones por GEA-RV. Los resultados se presentan en un meta-análisis de todos los estudios estratificados según mortalidad por rotavirus y tipo de vacuna (Rotarix® o RotaTeq®).

La calidad de esta RS fue evaluada con la herramienta AMSTAR 2. El resultado de esta valoración fue una calidad moderada con un resultado positivo o parcial en 7 dominios: Formulación de pregunta PICO, explicación sobre diseño de estudios incluidos y descripción detallada de los mismos, realización de un meta-análisis, análisis y consideración de la posible heterogeneidad de los estudios incluidos, evaluación de sesgo de publicación y declaración de conflictos de interés. Los dominios valorados negativamente fueron: publicación de un protocolo previo, estrategia de búsqueda en más de 1 fuente de datos, selección de estudios y extracción de datos por pares, listado de estudios excluidos, evaluación de sesgos e información sobre fuentes de financiación de los estudios ([ANEXO 2](#)).

### 6.1.1.3. Descripción de los estudios observacionales sobre seguridad

La búsqueda sistemática permitió identificar 4 revisiones sobre seguridad de las vacunas del rotavirus que incluían ECAs y estudios observacionales.

La RS de Gidengil y cols. evaluaba la seguridad de las vacunas utilizadas en la vacunación sistemática en EEUU ([98](#)), que incluye la vacunación contra el rotavirus. Los estudios incluidos relativos a la vacuna frente a rotavirus eran tanto ECAs (12 informes a partir de 5 ensayos) como estudios observacionales (25 estudios: 9 con diseño pre-post, 5 estudios de cohortes, 3 de casos y controles y 9 con otros diseños. Según la herramienta AMSTAR-2, esta RS tiene una calidad moderada ([ANEXO 2](#)).

La RS de Kassim y cols. evalúa el riesgo de invaginación intestinal con las vacunas y recoge estudios observacionales de cohortes y casos-controles hasta mayo de 2017, sin límites previos a la fecha de publicación ([96](#)). Esta RS incluyó: 6 estudios de cohortes y 5 de casos y controles. La calidad de la revisión fue evaluada con la herramienta AMSTAR-2, considerándose como de calidad moderada-baja ([ANEXO 2](#)).

La revisión de Rha y cols., cuyos resultados fueron incluidos en la ficha técnica de la AEMPS para ambas vacunas, resume la evidencia disponible hasta el año 2013 sobre el riesgo de invaginación tras la vacunación por rotavirus con las vacunas RRV-TV, RotaTeq® y Rotarix® (90). La revisión incluyó estudios observacionales, 3 series de casos y 3 estudios de cohortes. Los autores informaron sobre las estimaciones del riesgo atribuible a la invaginación asociado a la vacunación y sobre el riesgo-beneficio de la GEA-RV y la invaginación. Esta revisión presenta una calidad baja evaluada con la herramienta AMSTAR-2 (ANEXO 2).

La RS de Mellone y cols. evalúa el riesgo de aparición de Enfermedad de Kawasaki en personas vacunadas frente a rotavirus (97). La revisión incluyó ECAs, ensayos cuasi-aleatorizados y estudios observacionales de diverso tipo realizados en niños de hasta 32 semanas, hasta el 15 de agosto de 2018. Se incluyeron 4 ECAs, 4 estudios de cohortes, 3 informes de eventos adversos, 2 informes de casos (case report) y un estudio transversal. Ocho de los 14 estudios se realizaron exclusivamente con la vacuna pentavalente (RotaTeq®), 4 con la vacuna monovalente (Rotarix®) y en dos estudios se usaron ambas. La calidad de la revisión de Mellone y cols. es moderada, según la herramienta AMSTAR-2 (ANEXO 2).

## 6.1.2. Resultados de Eficacia

Para obtener los resultados correspondientes a eficacia se han seleccionado solo aquellos estudios que tenían metodología ECA o RS que incluyeran ECAs. A continuación, se describen los estudios seleccionados.

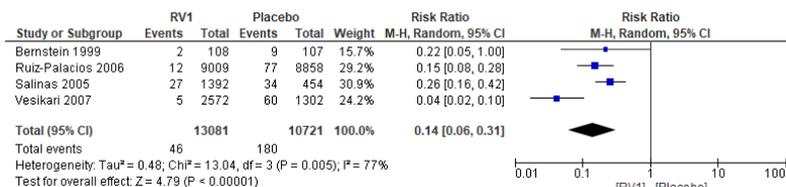
### 6.1.2.1. Resultados de eficacia de Rotarix®

#### GEA-RV grave

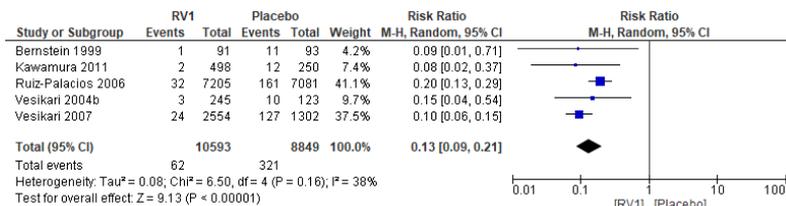
Esta variable se midió en 6 de los ECA incluidos para evaluar la eficacia de Rotarix®. En 4 estudios se presentaron resultados tras un año de seguimiento y 5 estudios tras dos años. En el primer caso la muestra alcanzaba un total de pacientes de 23.802 (100,104,108,110) y en el segundo 19.442 (27,100,104,107,110).

Los resultados de nuestro meta-análisis indican que la vacuna de Rotarix® reduce los casos de GEA-RV grave en un 86% en el primer año (RR: 0,14; IC 95%: 0,06-0,31; I<sup>2</sup>=77%) (Figura 8) y un 87% a los dos años (RR: 0,13; IC 95%: 0,09-0,21; I<sup>2</sup>=38%) (Figura 9) Los resultados al año muestran una heterogeneidad del 77% y a los dos años del 38%. En cualquier caso, los resultados son claramente significativos.

**Figura 8. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV grave a 1 año.**



**Figura 9. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV grave a 2 años.**

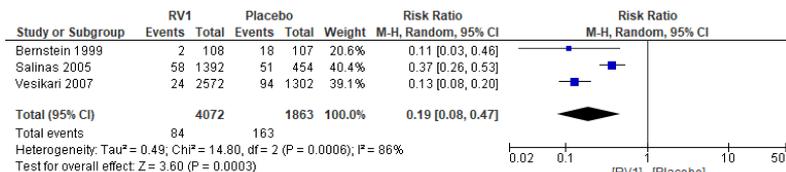


## GEA-RV de cualquier gravedad

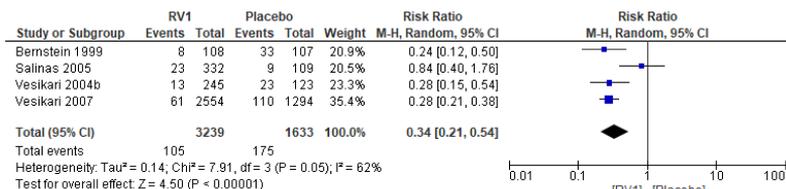
Hay 4 ECA incluidos que miden las GEA-RV de cualquier gravedad para evaluar la eficacia de Rotarix®. En 3 estudios se presentan los resultados al año de seguimiento y en 4 estudios a los dos años. En el primer caso la muestra alcanza un total de pacientes de 5.935 (104,108,110) y en el segundo 4.872 (27,104,108,110).

Los resultados indican que la vacuna de Rotarix® reduce los casos de GEA-RV de cualquier gravedad en un 81% en el primer año (RR: 0,19; IC 95%: 0,08-0,47; I<sup>2</sup>= 86%) (Figura 10) y un 66% a los dos años (RR: 0,34; IC 95%: 0,21-0,54; I<sup>2</sup>= 62%) (Figura 11). Ambos resultados son claramente significativos.

**Figura 10. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV cualquier gravedad a 1 año.**



**Figura 11. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV cualquier gravedad a 2 años.**

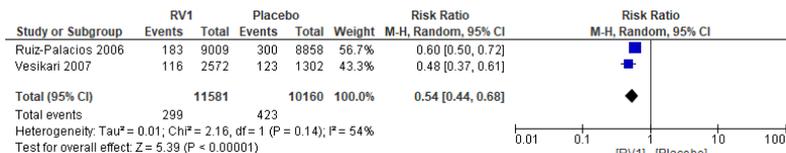


## GEA cualquier causa, grave

Las GEA por cualquier causa graves se miden en 2 ECA al año de seguimiento (100,110), pero solo uno de ellos lo hace a 2 años de seguimiento (110). La muestra total de pacientes incluidos en estos estudios es de 21.741 para el seguimiento a 1 año y de 3.848 en el caso de seguimiento a 2 años.

Los resultados indican que la vacuna de Rotarix® reduce los casos de GEA por cualquier causa, grave en un 52% en el primer año (RR: 0,54; IC 95%: 0,44-0,68; I<sup>2</sup>= 54%) (Figura 12) y un 51% a los dos años (RR: 0,49; IC 95%: 0,40-0,61) (110). Ambos resultados son significativos.

**Figura 12. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA cualquier causa grave a 1 año.**



## GEA cualquier causa, cualquier gravedad

Esta variable se mide en 2 de los ECA incluidos para evaluar la eficacia de Rotarix®, 1 estudio presenta los resultados al año de seguimiento (108) y el otro a los dos años (27). En el primer caso se incluye una muestra de 200 pacientes y en el segundo de 368 pacientes.

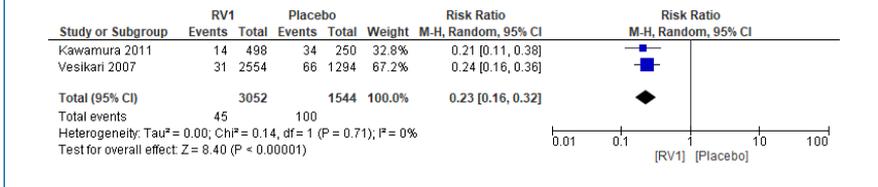
Los resultados indican que la vacuna de Rotarix® no tiene efectos sobre la reducción de GEA por cualquier causa y gravedad, en ninguno de los casos de tiempo de seguimiento, puesto que las medidas de efecto para esta variable no resultaron significativas (RR 1 año: 1,03; IC 95%: 0,69-1,55; p=0,88) (108); (RR 2 años: 0,55; IC 95%: 0,25-1,21; p=0,13) (27).

## GEA-RV que precisa atención médica

Para evaluar la efectividad de Rotarix® mediante la variable de GEA-RV que precisa atención médica se incluyeron 2 ECA. Uno de ellos presenta los resultados tras un año de seguimiento (110) y los dos estudios presentan resultados de la variable tras dos años de seguimiento (107,110). En el primer caso la muestra alcanza un total de pacientes de 3.874 y en el segundo de 4.596.

Los resultados indican que la vacuna de Rotarix® reduce los casos de GEA-RV que precisa atención médica en un 92% en el primer año (RR: 0,08; IC 95%: 0,04-0,16; p<0,001) (110) y un 77% a los dos años (RR: 0,23; IC 95%: 0,16-0,32; I2= 0%) (Figura 13).

**Figura 13. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV que precisa atención médica a 2 años.**

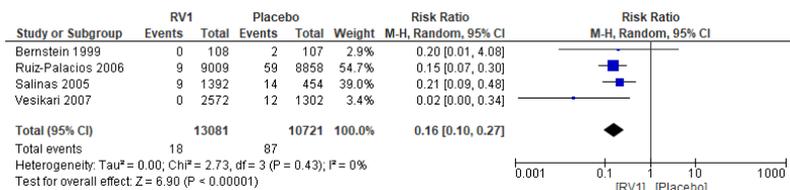


## GEA-RV que precisa hospitalización

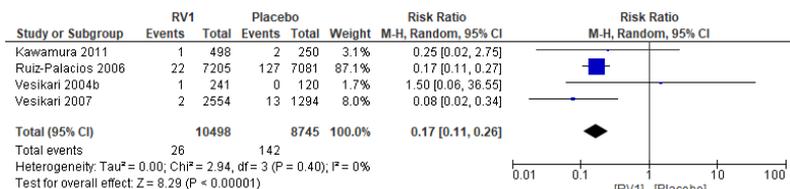
Esta variable se mide en 6 de los ECA incluidos. En 4 de los estudios se presentan los resultados al año de seguimiento y en 4 estudios a los dos años de seguimiento. En el primer caso la muestra alcanza un total de 23.802 pacientes (100,104,108,110) y en el segundo 19.243 (27,100,107,110).

Los resultados indican que la vacuna de Rotarix® reduce los casos de GEA-RV que precisa hospitalización en un 84% en el primer año (RR: 0,16; IC 95%: 0,10-0,27; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 14) y un 83% a los dos años (RR: 0,17; IC 95%: 0,11-0,26; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 15). Los resultados de ambos análisis muestran una heterogeneidad del 0%.

**Figura 14. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV que precisa hospitalización a 1 año.**



**Figura 15. Eficacia Rotarix® vs placebo. GEA-RV que precisa hospitalización a 2 años.**



## GEA cualquier causa que precisa hospitalización

Esta variable se mide únicamente en un ECA, el estudio de Vesikari y cols. de 2007 (110) que evalúan la eficacia de Rotarix® en la reducción de GEA por cualquier causa que precisan hospitalización, a uno y dos años de seguimiento. En este estudio la muestra es de 3.874 pacientes.

Los resultados del estudio muestran que Rotarix® reduce los casos de GEA por cualquier causa que precisan hospitalización en un 75% en el primer año (RR: 0,25; IC 95%: 0,12-0,52; p<0,001) y un 65% a los dos años (RR: 0,3; IC 95%: 0,19-0,64; p<0,001) (110).

### 6.1.2.2. Resultados de eficacia de RotaTeq®

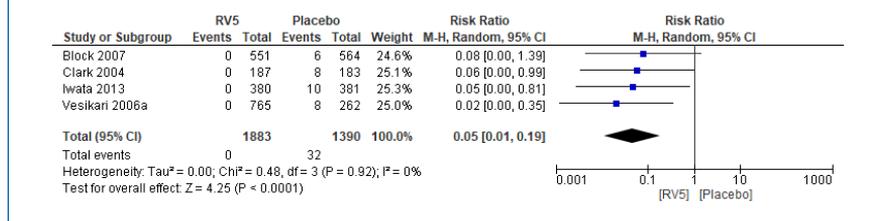
Siete de los nueve estudios incluidos que analizaban datos sobre RotaTeq® aportaban datos sobre eficacia de la vacuna. La mayoría de los estudios aportaban información sobre la reducción de casos de GEA-RV grave o de cualquier gravedad.

#### GEA-RV grave

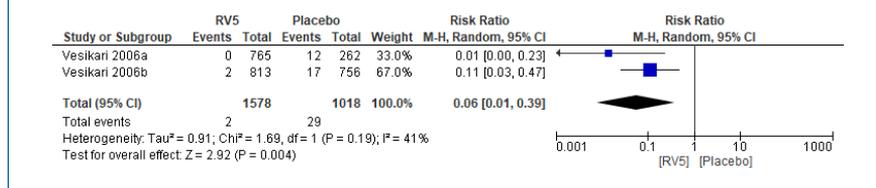
Cinco estudios analizaban la eficacia de RotaTeq® para prevenir la GEA-RV grave en niños (34,45,111,114,116), con un periodo de seguimiento de un año (34,111,114,116) y de dos años (34,45).

Los resultados de nuestro meta-análisis indican que la vacuna de RotaTeq® reduce los casos de GEA-RV grave en un 95% en el primer año (RR: 0,05; IC 95%: 0,01-0,19; I<sup>2</sup>= 0%; 3.273 participantes; 4 estudios) (Figura 16) y un 94% a los dos años (RR: 0,06; IC 95%: 0,01-0,39; I<sup>2</sup>= 41%; 2.596 participantes; 2 estudios) (Figura 17). Los resultados a los dos años muestran una heterogeneidad del 41%.

**Figura 16. Eficacia RotaTeq® vs placebo. GEA-RV grave a 1 año.**



**Figura 17. Eficacia RotaTeq® vs placebo. GEA-RV grave a 2 años.**

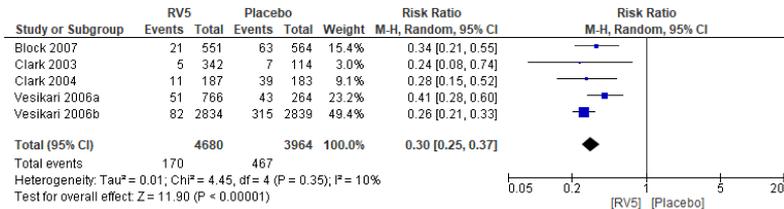


## GEA-RV de cualquier gravedad

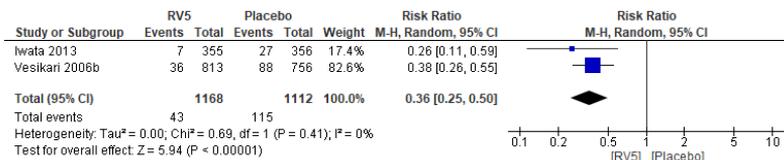
Seis estudios incluyeron datos sobre la eficacia de la vacuna pentavalente en la reducción del número de GEA-RV de cualquier gravedad. Cinco de estudios analizaban la eficacia a un año (34,45,111,113,114) y dos estudios analizaban la eficacia a dos años (45,116).

El meta-análisis indica que la vacuna pentavalente reduce en un 70% las GEA-RV de cualquier gravedad tras un período de seguimiento de un año (RR: 0,30; IC 95%: 0,25-0,37; I<sup>2</sup>= 10%; 8.644 participantes; 5 estudios) (Figura 18) y un 64% tras dos años de seguimiento (RR: 0,36; IC 95%: 0,25-0,50; I<sup>2</sup>= 0%; 2.280 participantes; 2 estudios) (Figura 19).

**Figura 18. Eficacia RotaTeq® vs placebo. GEA-RV de cualquier gravedad a 1 año.**



**Figura 19. Eficacia RotaTeq® vs placebo. GEA-RV de cualquier gravedad a 2 años.**



## GEA-RV que precisa atención médica

La información sobre la eficacia de RotaTeq® en las GEA-RV que necesitaban atención médica solo se presentaba en un estudio (34). En este caso, se observó que la vacuna reducía en un 93% los casos de GEA-RV que necesitaban atención médica (RR: 0,07 IC 95% 0,04-0,12), 57.134 participantes, 1 estudio).

## GEA-RV que precisa hospitalización

Solo un estudio aportaba información sobre la eficacia de RotaTeq® en las GEA-RV con hospitalizaciones (34). Los datos de este estudio indican que la vacuna reducía en un 96% los casos de hospitalizaciones por GEA-RV (RR: 0,04; IC 95% 0,02-0,10; 57.134 participantes, 1 estudio).

### 6.1.3. Resultados de Efectividad

La revisión de Wang y cols. realiza una síntesis cuantitativa de estudios de efectividad de RotaTeq® (95). La medida global estimada a partir de 28 estudios para la efectividad de la pauta completa de dicha vacuna es de un 84% (OR= 0,16), con una heterogeneidad media ( $I^2 = 65,1\%$ ). Se realizaron también análisis estratificados: con una dosis (OR= 0,27,  $I^2 = 0,00\%$ ) o con dos dosis (OR= 0,20,  $I^2 = 0,00\%$ ). También se evaluó la efectividad por grupos de edad y con pauta de vacunación completa: 6-12 meses (OR= 0,15,  $I^2 = 23,9\%$ ), 12-23 meses (OR= 0,13,  $I^2 = 26,8\%$ ) y mayores de 23 meses (OR= 0,29,  $I^2 = 68\%$ ). No se identificó ningún gradiente en relación con el incremento de edad. En cuanto a la estratificación realizada en función de la clasificación socioeconómica del país (Banco Mundial), se observó que la cifra estimada de efectividad fue del 87% ( $I^2 = 40,5\%$ ) en países de renta alta, del 55% ( $I^2 = 15\%$ ) en países de renta media-baja y del 68% ( $I^2 = 0\%$ ) en aquellos de renta baja. El análisis de subgrupos realizado en función del diseño de los estudios reveló que los estudios de cohortes retrospectivos mostraban mayor efectividad y menor heterogeneidad que los estudios de casos-controles (OR= 0,08,  $I^2 = 0,00\%$  frente a un OR= 0,20,  $I^2 = 64,3\%$ ).

Los resultados de efectividad en la RS de Burnett y cols. se presentan mediante un meta-análisis del OR de las hospitalizaciones por GEA-RV y estratificado por estratos de mortalidad por GEA-RV en cada país. Los países correspondientes a los estudios incluidos en el estrato de baja mortalidad fueron Australia, Bélgica, Estados Unidos, Reino Unido, Japón e Israel. En el estrato de mortalidad media estaban incluidos Armenia, Brasil, Colombia, El Salvador y Moldavia. Los países con mortalidad alta fueron Bolivia, Nicaragua, Malawi, Filipinas, Botsuana, Ghana, Kenia, Sudáfrica, Tanzania, Zimbabue, Burkina Faso y Ruanda (119).

En los países de baja mortalidad la efectividad en niños menores de 12 meses para Rotarix® fue del 86% (OR= 0,14; IC95%: 0,10 - 0,19) y para RotaTeq® del 86% (OR= 0,14; IC95%: 0,08 - 0,24). En niños de 12 a 23 meses la efectividad de Rotarix® es del 87% (OR= 0,13; IC95%: 0,09 - 0,20) y la de RotaTeq® es del 84% (OR= 0,16; IC95%: 0,11 - 0,21). En países de mortalidad media la EV en niños menores de 12 meses para Rotarix® es del 77% (OR= 0,23; IC95%: 0,15 - 0,34) y en niños de 12 a 23 meses es del 54% (OR= 0,46; IC95%: 0,27 - 0,77); en este estrato no se presentan estudios sobre RotaTeq®. En países de alta mortalidad la EV en niños menores de 12 meses para Rotarix® es del 63% (OR= 0,37; IC95%: 0,30 - 0,46) y para RotaTeq® del 66% (OR= 0,34; IC95%: 0,24 - 0,49). En niños de 12 a 23 meses la EV de Rotarix® es del 58% (OR= 0,42; IC95%: 0,28 - 0,62) y no hay estudios sobre RotaTeq® para este estrato de mortalidad y grupo de edad.

La RS de Sun y cols. incluía un meta-análisis para evaluar la efectividad de las vacunas frente a GEA-RV y hospitalizaciones por GEA-RV en estudios de casos y controles (incluyendo en este caso 39 estudios) para la vacuna monovalente (Rotarix®) resultando en una OR de 0,338 (IC 95% 0,268 - 0,426;  $I^2 = 80,8\%$ ), siendo de 0,272 (IC95% 0,197 - 0,376;  $I^2 = 80,8\%$ ) para la vacuna pentavalente (RotaTeq®). En el caso de los estudios de cohortes, la RS de los mismos estima riesgos relativos de 0,125 para la RV1 y 0,049 para la RV5 frente a la hospitalización por GEA-RV. Se observó un claro gradiente de disminución de la efectividad de las vacunas en el meta-análisis estratificado por nivel de renta de los países, siendo la efectividad máxima en países de alta renta (OR = 0,131 para RV1 y OR = 0,186 para RV5) (94).

Las RS seleccionadas son diferentes en metodología y criterios de inclusión. En la [Tabla 22](#) se presenta un resumen de los resultados referidos a efectividad de la vacuna medida mediante el riesgo de hospitalización por GEA-RV en países de baja mortalidad por rotavirus o de alto nivel económico. Se observa una efectividad variable entre 65 y 95%, en contextos análogos al nuestro.

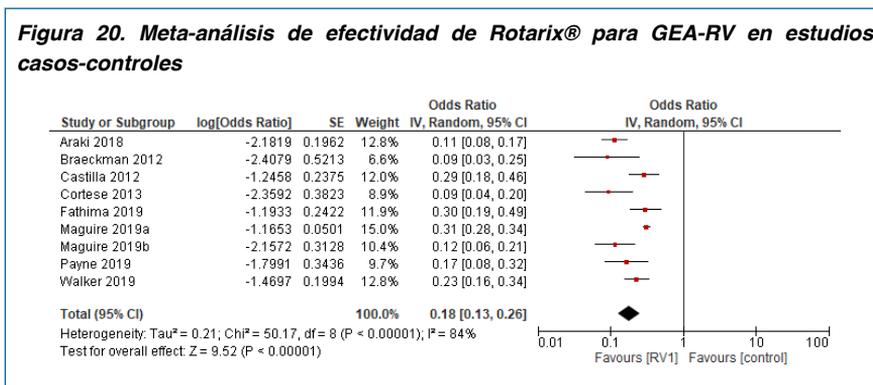
**Tabla 22. Resultados efectividad de la vacuna frente al riesgo de hospitalización por GEA-RV en países de baja mortalidad o alto nivel económico**

Contexto	Rotarix®		RotaTeq®	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Global (95)			0,16	0,13 - 0,20
Altos ingresos (95)			0,13	0,10 - 0,16
Baja mortalidad y < 12 meses (93)	0,14	0,10 - 0,19	0,14	0,08 - 0,24
Baja mortalidad y 12-23 meses (93)	0,13	0,09 - 0,20	0,16	0,11 - 0,30
Altos ingresos (Casos-contrroles) (94)	OR: 0,347	0,279 - 0,432	OR: 0,272	0,197 - 0,376
Altos ingresos (Cohortes) (94)	RR: 0,125	0,086 - 0,182	RR: 0,049	0,028 - 0,083

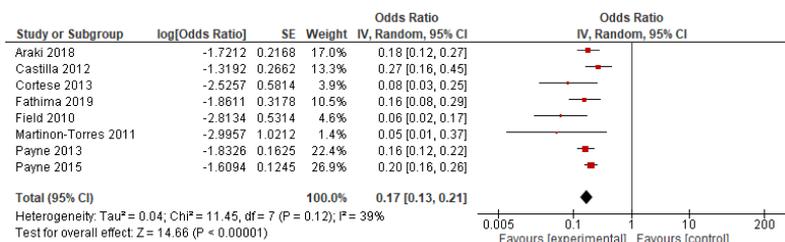
Con los datos de los estudios seleccionados hemos realizado meta-análisis para las variables GEA-RV de cualquier gravedad y GEA-RV que ocasiona hospitalización, separado por vacuna y por tipo de estudio (casos y controles o cohortes). Por último, hemos realizado un meta-análisis con aquellos estudios que presentaban los resultados para las dos vacunas conjuntamente. En este caso eran estudios que analizaban el riesgo de GEA-RV de cualquier gravedad mediante estudios de casos y controles.

Se observa que la efectividad para GEA-RV de cualquier gravedad es muy similar entre Rotarix® y RotaTeq® (82 a 83%). En el caso de la efectividad frente a hospitalización se observa algo más de variabilidad, pero, en cualquier caso, menor que la mostrada en la tabla anterior (Tabla 23) que considera las RS de forma separada. La efectividad frente a hospitalización oscila entre el 84% para Rotarix® y 80-93% para RotaTeq®, según se realice análisis de estudios de casos y controles o de cohortes (Figura 20 a Figura 26).

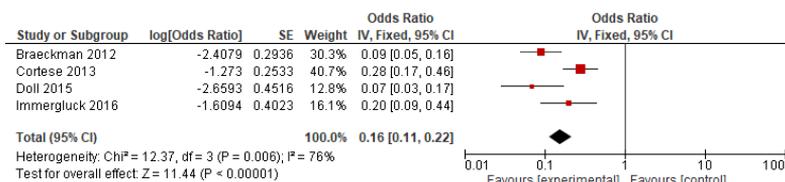
**Figura 20. Meta-análisis de efectividad de Rotarix® para GEA-RV en estudios casos-contrroles**



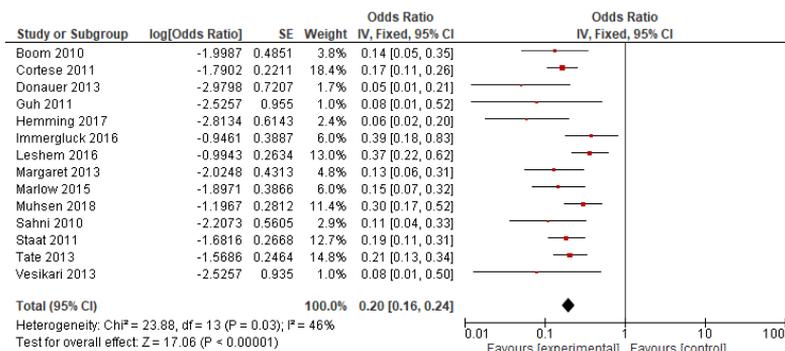
**Figura 21. Meta-análisis de efectividad de RotaTeq® para GEA-RV en estudios casos-contrroles**



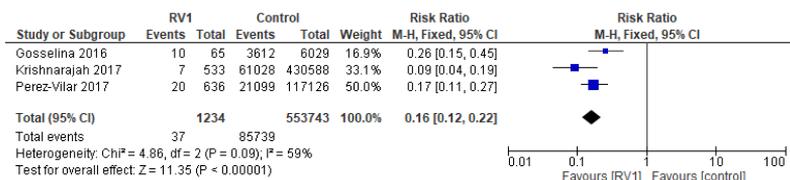
**Figura 22. Meta-análisis de efectividad de Rotarix® para hospitalización por GEA-RV en estudios casos-contrroles**



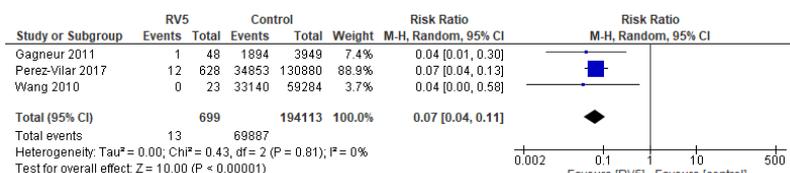
**Figura 23. Meta-análisis de efectividad de RotaTeq® para hospitalización por GEA-RV en estudios casos-contrroles**



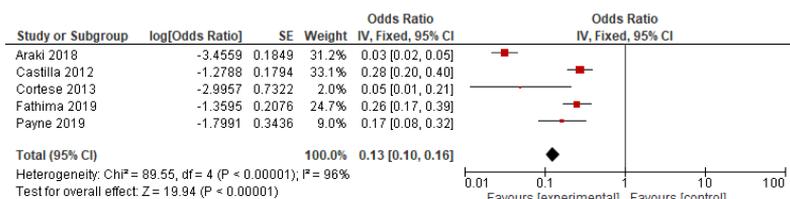
**Figura 24. Meta-análisis de efectividad de Rotarix® para hospitalización por GEA-RV en estudios de cohortes**



**Figura 25. Meta-análisis de efectividad de RotaTeq® para hospitalización por GEA-RV en estudios de cohortes**



**Figura 26. Meta-análisis de efectividad de Rotarix® y RotaTeq® para GEA-RV en estudios casos-controles**



A continuación, se resumen los datos de eficacia y efectividad obtenidos de las RS y meta-análisis realizados para este informe para las variables requeridas en nuestro modelo de evaluación económica (Tabla 23). En los casos en los que se disponía de varios resultados para una misma variable el resultado se ha resumido mediante la mediana, los rangos reportados se han utilizado posteriormente en el análisis de sensibilidad. Cuando se disponía de resultados con seguimiento a 1 año y a 2 años, se ha seleccionado el resultado con seguimiento más largo. Cuando se disponía de meta-análisis de estudios de casos y controles y de estudios de cohortes para la misma variable se ha seleccionado, en este resumen, los resultados procedentes de estudios de cohortes.

**Tabla 23. Resumen de los datos de eficacia/efectividad considerados para el modelo.**

		Estudios	N	RR/OR	IC 95%
Rotarix®	GEA-RV cualquier gravedad seguimiento 2 años	4 ECA	4.872	0,34	0,21-0,54
	GEA-RV cualquier gravedad varios seguimientos	9 casos y controles	46.857	0,18	0,13-0,25
	GEA-RV cualquier gravedad resumen	Mediana: 0,26. Rango 0,13-0,54			
	GEA-RV con asistencia sanitaria seguimiento 2 años	2 ECA	4.596	0,23	0,16-0,32
	GEA-RV con asistencia sanitaria resumen	Resultado: 0,23. Rango 0,16-0,32			
	GEA-RV con hospitalización seguimiento 2 años	4 ECA	19.243	0,17	0,11-0,26
	GEA-RV con hospitalización varios seguimientos	3 cohortes	553.743	0,16	0,12-0,22
	GEA-RV grave 2 años	5 ECA	19.442	0,13	0,09-0,21
	GEA-RV con hospitalización y casos graves resumen	Mediana: 0,15. Rango: 0,09-0,26			
RotaTeq®	GEA-RV cualquier gravedad seguimiento 2 años	2 ECA	2.280	0,36	0,25-0,50
	GEA-RV cualquier gravedad varios seguimientos	8 casos y controles	14.539	0,17	0,13-0,21
	GEA-RV cualquier gravedad resumen	Mediana: 0,265. Rango: 0,13-0,50			
	GEA-RV con asistencia sanitaria seguimiento 1 año	1 ECA	57.134	0,07	0,04-0,11
	GEA-RV con asistencia sanitaria resumen	Resultado: 0,07. Rango 0,04-0,11			
	GEA-RV con hospitalización seguimiento 1 año	1 ECA	57.134	0,04	0,02-0,10
	GEA-RV con hospitalización varios seguimientos	3 cohortes	194.113	0,07	0,04-0,11
	GEA-RV grave seguimiento 2 años	2 ECA	2.596	0,06	0,01-0,39
	GEA-RV con hospitalización y casos graves resumen	Mediana: 0,055. Rango: 0,01-0,39			

#### 6.1.4. Resultados de Seguridad

El análisis de la seguridad se ha realizado separadamente por tipo de estudio, según proviniesen de ECAs o de estudios observacionales.

## 6.1.4.1. Seguridad en ensayos clínicos aleatorizados

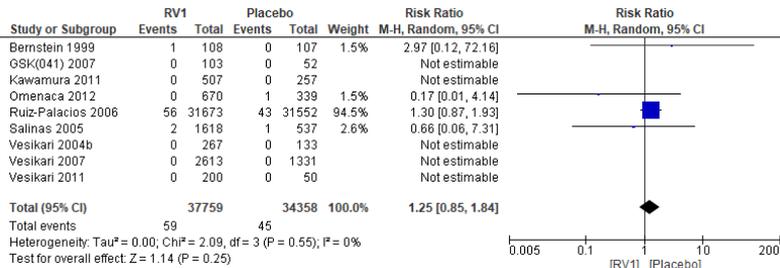
### 6.1.4.1.1. Rotarix®

Todos los ECAs seleccionados en nuestra revisión, excepto el de Bernstein 1998 (105), aportaban datos sobre seguridad de la vacuna monovalente.

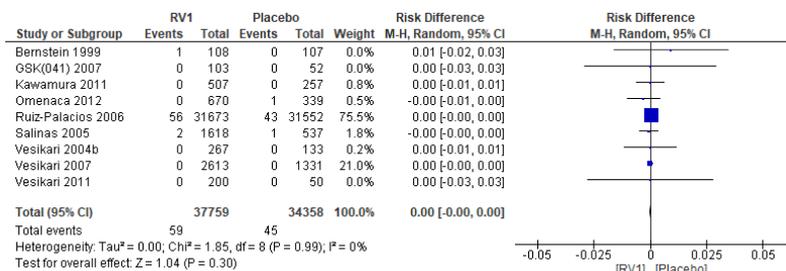
### Mortalidad por cualquier causa

Nueve de los 13 estudios incluidos aportaban datos sobre la mortalidad por cualquier causa. Únicamente se produjeron fallecimientos en cuatro de los estudios. En total se produjeron 59 fallecimientos entre los 37.759 vacunados y 45 fallecimientos entre los 34.358 pertenecientes al grupo placebo. Los resultados del meta-análisis de los riesgos relativos indican que no hay diferencias significativas en los casos de muerte por cualquier causa entre el grupo vacunado con Rotarix® y el grupo tratado con placebo (RR: 1,25; IC 95%: 0,85-1,84; I<sup>2</sup>: 0%; 72.117 participantes; 9 estudios) (Figura 27). No obstante, al haber un gran número de estudios sin eventos de mortalidad declarados, se ha calculado la diferencia de riesgos entre los grupos comparados, que confirma la inexistencia de una diferencia de riesgos en cuanto a mortalidad por cualquier causa entre el grupo vacunado y el grupo placebo. La diferencia de riesgos obtenida fue de 0 con una p=0,99, lo que vendría a confirmar que los grupos son comparables en cuanto a las cifras de mortalidad (Figura 28).

**Figura 27. Seguridad Rotarix® vs placebo. RR de fallecimiento por cualquier causa.**



**Figura 28. Seguridad Rotarix® vs placebo. Diferencia de riesgos de fallecimiento por cualquier causa.**



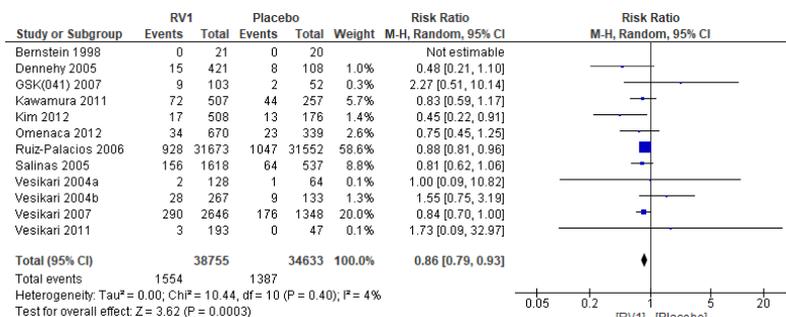
## Eventos adversos graves

Esta variable se informa en 9 de los 13 ECAs incluidos (27,99,100,102,105,107-110).

Los resultados indicarían que el grupo vacunado tiene un 16% menos de riesgo de presentar eventos adversos graves que el grupo tratado con placebo (RR: 0,86; IC 95%: 0,79-0,93; I<sup>2</sup> = 4%; 73.388 participantes) (Figura 29). Esta diferencia, aunque pequeña, resultó estadísticamente significativa.

En relación a estos eventos adversos graves, en la Tabla 24 se describen los mismos en cada uno de los estudios.

**Figura 29. Seguridad Rotarix® vs placebo. Eventos adversos graves.**



## Eventos adversos graves que precisan hospitalización

Solo un estudio aporta información relativa a los eventos adversos graves que requieren hospitalización (100). Dicho estudio muestra una reducción significativa del RR en el grupo de intervención tratado con Rotarix® respecto del grupo tratado con placebo (RR: 0,88; IC 95%: 0,81-0,96; p=0,005; 63.225 participantes).

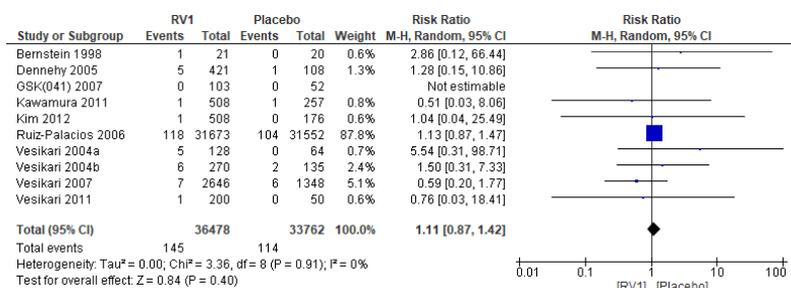
**Tabla 24. Descripción de eventos adversos graves en los estudios de Rotarix®.**

Estudio	Eventos adversos graves evaluados	Eventos adversos graves relacionados con vacunación
Bernstein 1999	No descrito	No se reportan
Dennehy 2005	Fiebre, deshidratación, meningitis, convulsiones, leucocitosis, pielonefritis, quiste renal, bronquiolitis, sibilancias, neumonía, asma, gastroenteritis, adenitis mesentérica y reflujo gastroesofágico	Ninguno
GSK(041) 2007	Cualquier situación clínica con resultado de: Muerte, discapacidad, riesgo vital, hospitalización o prolongación de la misma.	Ninguno
Kawamura 2011	Según clasificación MedDRA(120)	Ninguno
Kim 2012	Bronquiolitis, gastroenteritis, linfoma.	Ninguno
Omenaca 2012	Gastroenteritis, hipernatremia, deshidratación, bronquiolitis.	Ninguno
Ruiz-Palacios 2006	Gastroenteritis, neumonía, invaginación intestinal, otros	Ninguno
Salinas 2005	Invaginación intestinal y otros	Ninguno
Vesikari 2004a	Cualquier situación clínica con resultado de: Muerte, discapacidad, riesgo vital, hospitalización o prolongación de la misma	Ninguno
Vesikari 2004b	Infecciones de tracto respiratorio, invaginación intestinal y otros	Ninguno
Vesikari 2007	Invaginación intestinal	Ninguno
Vesikari 2011	Bronquiolitis, bronquitis, laringitis, otitis, gastroenteritis, neumonía, convulsiones, invaginación intestinal	Ninguno

## Eventos adversos graves que requieren interrupción de vacunación

En el caso de los eventos adversos que provocaron una interrupción de la vacunación se encontraron resultados en 10 estudios (27,99-101,103,105-107,109,110). Los resultados del meta-análisis de los riesgos relativos indican que no hay diferencias significativas en los casos de interrupción de la vacunación por eventos adversos graves entre el grupo vacunado con Rotarix® y el grupo tratado con placebo (RR: 1,11; IC 95%: 0,87-1,42; I<sup>2</sup>: 0%; 70.240 participantes) (Figura 30).

**Figura 30. Seguridad Rotarix® vs placebo. Eventos adversos graves que requieren interrumpir la vacunación.**



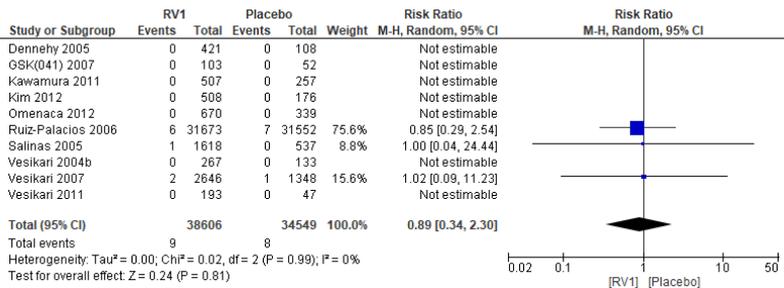
## Enfermedad de Kawasaki

Solo uno de los ECA aportaba datos sobre la enfermedad de Kawasaki como evento adverso específico (108). Sus resultados muestran que no hay diferencias entre el grupo vacunado y el no vacunado (RR: 1,00; IC 95%: 0,04-24,44; p=1,00; 2.155 participantes).

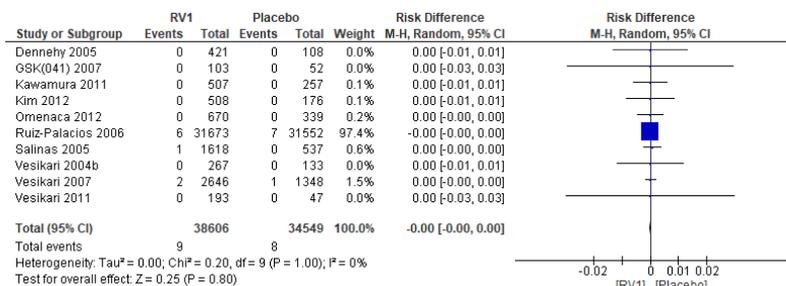
# Invaginación intestinal

Diez de los 13 estudios incluidos aportan datos sobre la invaginación intestinal como evento adverso grave específico (27,99-102,106,108-110). Solo en 3 de esos 10 estudios se observó algún caso de invaginación. En total se observaron 9 casos entre los 38.606 niños vacunados y 8 entre los 34.549 niños del grupo placebo. Los resultados del meta-análisis indican que no hay diferencias significativas en las casos de invaginación intestinal entre el grupo vacunado con Rotarix® y el grupo tratado con placebo (RR: 0,89 IC 95%: 0,34-2,30; I2: 0%; 73.155 participantes) (Figura 31). También se ha realizado meta-análisis con la diferencia de riesgos al haber un gran número de estudios en los que los valores son nulos. Se ha obtenido una diferencia de riesgos de 0 con una p=1, lo que indica la ausencia de diferencias entre los grupos en cuanto al incremento de riesgo de invaginación intestinal de vacunados frente a no vacunados (Figura 31 y Figura 32).

**Figura 31. Seguridad Rotarix® vs placebo. Riesgo relativo de invaginación intestinal.**



**Figura 32. Seguridad Rotarix® vs placebo. Diferencia de riesgos de invaginación intestinal.**



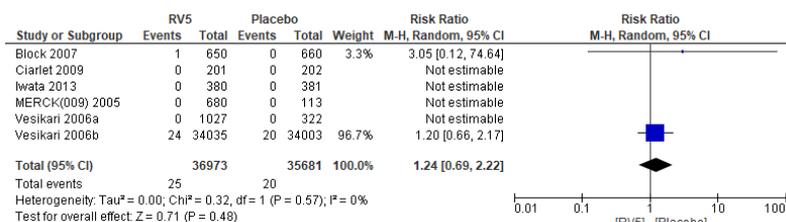
### 6.1.4.1.2. RotaTeq®

Todos los ECAs incluidos aportaban datos sobre seguridad de la vacuna pentavalente. Todos los estudios informaban sobre casos de invaginación intestinal, seis estudios aportaban datos sobre mortalidad y sobre eventos adversos graves.

### Mortalidad por cualquier causa

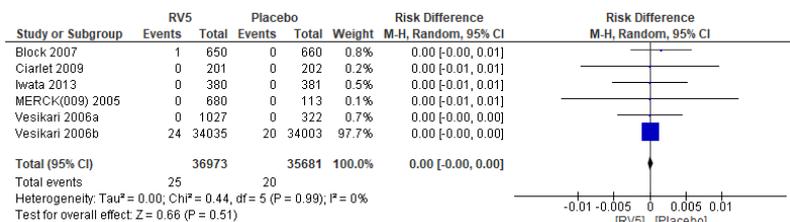
Seis de los nueve estudios incluidos aportan datos sobre la mortalidad por cualquier causa. Los resultados del meta-análisis indican que no hay diferencias significativas en los casos de muerte por cualquier causa entre el grupo vacunado con RotaTeq® y el placebo (RR: 1,24; IC 95%: 0,69-2,22; I<sup>2</sup> = 0%; 72.654 participantes; 6 estudios) (Figura 33).

**Figura 33. RotaTeq® vs placebo: Riesgo relativo de fallecimiento por cualquier causa**



Los resultados de la diferencia de riesgo también indican que no hay diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre el grupo RotaTeq® y el grupo placebo (Figura 34).

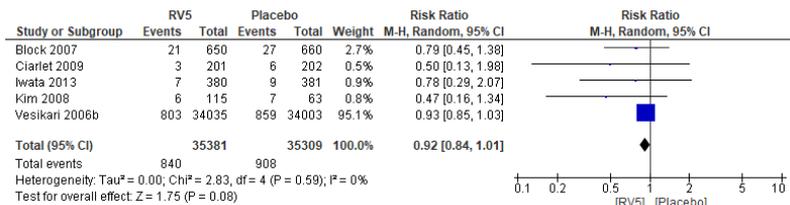
**Figura 34. RotaTeq® vs placebo: Diferencia de riesgos de fallecimiento por cualquier causa.**



## Eventos adversos graves

Cinco estudios informan sobre eventos adversos graves de la vacuna. El meta-análisis indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la vacuna pentavalente y el placebo (RR: 0,92; IC 95%: 0,84-1,01; I<sup>2</sup>= 0%; 70.690 participantes; 5 estudios) (Figura 35) (45,111,112,116,117).

**Figura 35. RotaTeq® vs placebo: eventos adversos graves**



La descripción de los eventos adversos graves se puede consultar en la [Tabla 25](#). Solo un estudio menciona un evento adverso relacionado con la vacunación en el grupo control, el resto de eventos adversos graves no están relacionados con la administración de la vacuna.

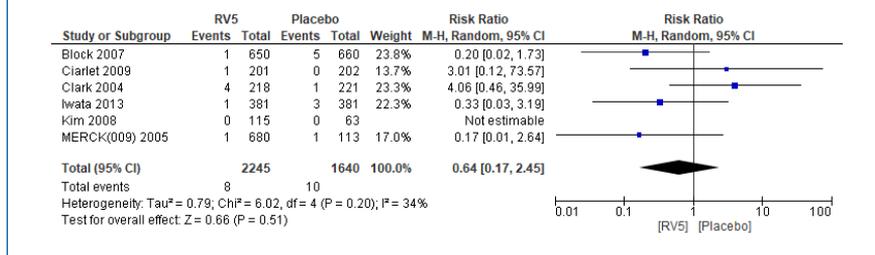
**Tabla 25. Descripción de eventos adversos graves en RotaTeq®**

Estudio	Eventos adversos graves evaluados	Eventos adversos graves relacionados con vacunación
Block 2007	Hospitalizaciones, invaginación intestinal y otros	Ninguno
Ciarlet 2009	Lesión craneal, conmoción cerebral, sobredosis accidental, vómitos, pielonefritis, salmonelosis, deshidratación, enteritis, fiebre	Ninguno
Clark 2004	Invaginación intestinal y otros	Ninguno
Iwata 2013	No descritos	No descrito
Kim 2008	Hospitalizaciones, invaginación intestinal y otros	Ninguno
MERCK(009) 2005	Cualquier situación clínica con resultado de: Muerte, discapacidad, riesgo vital, hospitalización o prolongación de la misma, Invaginación intestinal	Uno en grupo control
Vesikari 2006b	Muerte súbita, invaginación intestinal y otros	Ninguno

## Eventos adversos graves que requieren la interrupción de la vacuna

Los resultados del meta-análisis indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la vacuna pentavalente y el placebo en los eventos adversos graves que requerían la interrupción de la vacunación (RR: 0,64; IC 95%; 0,17-2,45; I<sup>2</sup>=34%; 3.885 participantes; 6 estudios) (Figura 36)(111,112,114-117).

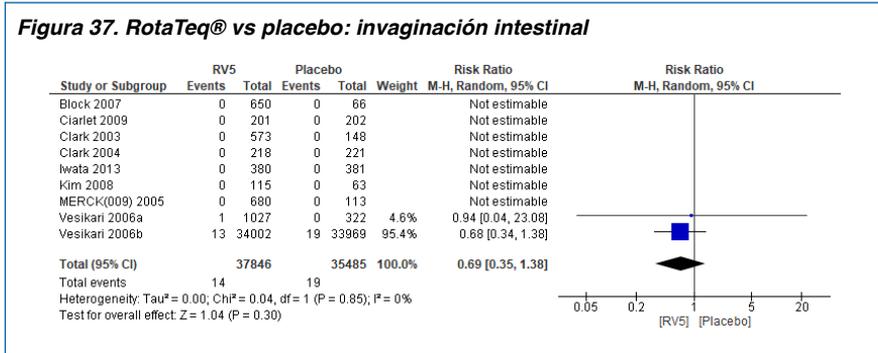
**Figura 36. RotaTeq® vs placebo: eventos adversos graves que requieren la interrumpir de la vacunación**



## Invaginación Intestinal

Todos los ECAs incluidos incluyeron la invaginación intestinal entre las medidas de resultado a evaluar. Únicamente ocurrieron casos de invaginación intestinal en dos de los nueve estudios. En total se observaron 14 casos entre los 37.846 niños vacunados y 19 entre los 35.485 niños del grupo placebo. El meta-análisis muestra los siguientes resultados: RR: 0,69 con un IC 95%: 0,35-1,38 indicando la ausencia de diferencias significativas entre el grupo que recibió la vacuna y el grupo placebo (Figura 37) (37,71-78).

**Figura 37. RotaTeq® vs placebo: invaginación intestinal**



### 6.1.4.2. Seguridad en estudios observacionales

La búsqueda sistemática permitió identificar 4 revisiones sobre seguridad de las vacunas del rotavirus que incluyen estudios observacionales.

La RS de Gidengil y cols. evaluó el riesgo de anafilaxia, asma, enfermedad autoinmune, tiroiditis autoinmune, eventos cardiovasculares, muerte, diabetes, encefalopatía, convulsiones febriles, púrpura idiopática trombocitopénica, invaginación intestinal, enfermedad de Kawasaki, meningitis, eventos relacionados con el sistema reproductivo, convulsiones, ictus, mielitis transversa, angioedema, encefalomiélitis y síndrome de Guillain-Barré (98). Esta RS incluía tanto ECAs como estudios observacionales.

Los resultados del meta-análisis de esta RS no muestran riesgo incrementado para los distintos parámetros de seguridad evaluados. La fuerza de evidencia valorada según las recomendaciones del Evidence-Based Practice Center de EEUU, fue variable en función del parámetro estudiado, oscilando entre baja y alta. Los resultados de los meta-análisis indicaron, con una fuerza de la evidencia moderada, que no había riesgo incrementado de eventos como invaginación intestinal, asma, enfermedad autoinmune, convulsión febril o convulsiones. Tampoco se observó un riesgo incrementado de diabetes, con una calidad de la evidencia alta. No se observó un incremento del riesgo de reacción anafiláctica, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Kawasaki, meningitis y eventos relacionados con el sistema reproductivo, si bien la calidad de la evidencia era muy baja y no permitiría establecer conclusiones sólidas. La información recopilada fue insuficiente para evaluar la evidencia respecto de encefalopatías, angioedema, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa y eventos cardiovasculares.

## Invaginación intestinal

Tres de las revisiones incluidas analizan el riesgo de invaginación intestinal asociado a la vacunación.

En el caso de la RS de Gidengil y cols. se observó que algunos de los estudios observacionales incluidos mostraban un mayor riesgo de invaginación sobre todo después de la primera dosis (98). Sin embargo, los resultados del meta-análisis no indicaban un riesgo incrementado de invaginación.

Kassim y cols. presentan resultados contrarios a los obtenidos por Gidengil y cols., ya que los resultados de los meta-análisis si indicaron un mayor riesgo de invaginación intestinal. Estos autores solo incluyeron estudios de cohortes y casos-controles (96). En esta RS, la razón de riesgo para invaginación tras la administración de una dosis de la vacuna contra rotavirus en los estudios de cohortes fue de 3,71 (IC 95%: 81,08-12,69,  $p=0,04$ ,  $I^2=87,29\%$ ) y tras la administración de todas las dosis fue de 3,47 (IC 95%: 1,23-9,78,  $p=0,02$ ,  $I^2=88,88\%$ ). En el caso de los estudios casos-control el resultado del meta-análisis para el riesgo de invaginación tras la primera dosis fue de un OR de 8,45 (IC 95%: 4,08-17,50,  $p=0,00$ ,  $I^2=68,39\%$ ) y OR de 1,59 para todas las dosis (IC 95%: 1,11-2,27,  $p=0,01$ ,  $I^2=40,40\%$ ). Sin embargo, Kassim y cols. incluyen datos de estudios que analizan la vacuna RRV-TV que no está comercializada en España.

Por último, se ha incluido la revisión de Rha y cols. que figura en la ficha técnica de vacuna (90). Los autores analizaron el riesgo atribuible (RA) de invaginación asociado a la vacuna. Respecto a RotaTeq®, los autores incluyeron tres estudios realizados en Australia y EEUU. Todos los estudios analizaron el RA por 100.000 niños vacunados tras la primera dosis, que varió entre 1,2 (IC 95%: 0,2-3,2), y 7,0 (IC 95%:1,5-33,1) entre los 21 primeros días tras la primera dosis, el RA fue de 1,1 (IC 95%: 0,3-2,7) tras los primeros siete días después de la primera dosis y de 0,7 (IC 95%: 0,2-1,7) a los 3-6 días después de la primera dosis. Los valores de RA para la vacuna Rotarix® son algo mayores. Para la primera dosis, Rha y cols. incluyeron 4 estudios, que resultaban en un RA entre 2,0 y 5,3 por 100.000 vacunados. En el caso de la segunda dosis, un estudio realizado en Brasil informó un RA de 1,5.

Rha y cols. estimaron el riesgo-beneficio de hospitalización y muerte por invaginación tras la vacunación, basado en una cohorte de recién nacidos hasta los cinco años de edad (90). Uno de los estudios realizado en México y Brasil mostró que la vacunación sería responsable de 41 casos de hospitalización en México y 55 en Brasil, lo que implicaría una relación casos de GEA-RV evitados/casos de invaginación de 282:1 en México y de 1265:12 en Brasil. En el caso de muerte por rotavirus, se observó un total de 2 muertes en México y 3 muertes en Brasil, con una relación casos de GEA-RV evitados/casos de invaginación de 331:1 para México y 213:1 para Brasil. Otro de los estudios incluidos realizado en Australia informó de 14 casos de invaginación y una relación casos de GEA-RV evitados/casos de invaginación de 466:1. Por último, otro estudio realizado EEUU mostró un rango de 35 a 166 hospitalizaciones y de 0,1 a 0,5 muertes debidas a la invaginación intestinal asociada a la vacuna, lo que implica unas relaciones de (322-1530):1 en el caso de las hospitalizaciones y de (28-134):1 en el caso de los fallecimientos. Considerando todos los resultados disponibles, los autores concluyeron que el riesgo de invaginación intestinal con Rotarix® y RotaTeq® era de 1 a 6 casos extras por cada 100.000 niños.

## Enfermedad de Kawasaki

Los resultados del meta-análisis de la RS de Mellone y cols. no mostraban diferencias en la incidencia de enfermedad de Kawasaki entre el grupo que recibió la vacuna y el grupo control (RR=1,55, IC 95%: 0,41-5,93). En el análisis por tipo de vacuna el RR de enfermedad de Kawasaki para Rotarix® es de 1,74 (IC95%: 0,28 - 10,64) y para RotaTeq® de 0,49 (IC95%: 0,03 - 7,04). No se observó heterogeneidad entre los estudios, dado el bajo número de ellos. La calidad de la evidencia, de acuerdo a la herramienta GRADE, fue considerada baja para las dos vacunas analizadas, debido al alto riesgo de sesgo y la imprecisión de los estudios incluidos (97).

## 6.2. Resultados de la revisión sistemática de la eficiencia

La búsqueda bibliográfica permitió identificar una RS publicada en 2017 por Kotirum y cols. que respondía a nuestra pregunta de investigación y que incluía 104 evaluaciones económicas (55). Esta revisión con búsqueda hasta noviembre de 2015 incluyó 12 estudios internacionales y 92 estudios realizados en un solo país, de los cuales 77 eran estudios con análisis de coste-utilidad (ACU), 16 de coste-beneficio (ACB), 10 estudios de coste-efectividad (ACE) y un estudio ACU combinado con un estudio ACB.

La calidad de la RS de Kotirum y cols. se consideró suficiente tras la evaluación con la herramienta AMSTAR 2, con una valoración positiva en la formulación de la pregunta PICO, descripción de la metodología, estrategia de búsqueda, cribado y selección de estudios, así como en la descripción y extracción de la información contenida en los mismos, no obstante los autores no informan sobre un protocolo previo, ni se aporta información sobre los estudios excluidos (ANEXO 2).

Se llevó a cabo una actualización de la RS de Kotirum (55), identificando un total de 355 referencias posteriores a noviembre de 2015, fecha de búsqueda de estudios de esa RS. Se realizó un cribado de duplicados y revisión de título y resumen por pares que dio como resultado la exclusión de 328 estudios por duplicidad o por serles de aplicación alguno de los criterios de exclusión, tal y como están especificados en la sección de métodos de este informe. Los resultados de ese cribado junto con los estudios incluidos en la RS de Kotirum proporcionaron un conjunto de 117 evaluaciones económicas sobre las que se realizó una

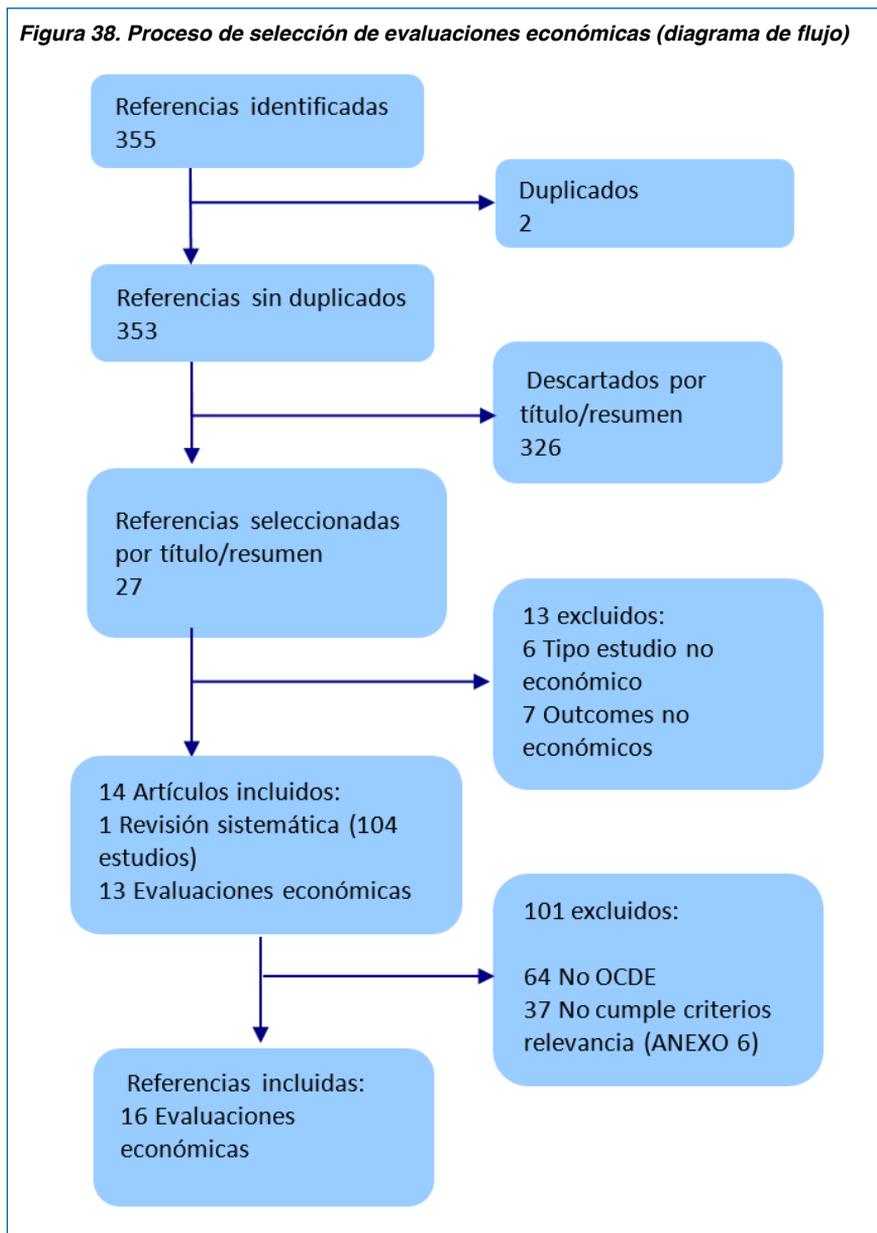
última evaluación que permitió seleccionar aquellas de alta relevancia y aplicabilidad a nuestro contexto. Este análisis proporcionó una selección de 16 estudios de alta relevancia y aplicabilidad a nuestro contexto y a nuestras preguntas de investigación, 13 de ellos incluidos en la RS de Kotirum y 3 más posteriores a la misma (Figura 38) (60,75,85,121-133).

Para el análisis de relevancia y aplicabilidad se utilizó la herramienta de ISPOR (56) (ANEXO 6). Esta herramienta tiene como objetivo la evaluación de la relevancia/aplicabilidad de evaluaciones económicas a contextos y a preguntas de investigación concretas que sean de interés para la revisión en curso. Se evalúan una serie de elementos relativos a la población y tecnologías de interés, a los parámetros y resultados relacionados y la similitud con nuestro contexto. Para la aplicación de esta herramienta se consideraron a priori los siguientes elementos como especialmente relevantes para considerar que una evaluación era relevante y aplicable a nuestra revisión:

- Responde a la pregunta de investigación
- Población y sistema de salud similar al español. Se incluyeron solo estudios realizados en países de la OCDE. Se incluyeron además solo países con sistemas sanitarios de financiación básicamente pública, lo que supuso excluir estudios de Estados Unidos, Australia y México.
- Cobertura de vacunación alta
- Inclusión de costes no sanitarios en el modelo de forma que se considere también la perspectiva social y no solo la perspectiva del sistema de salud
- Estudios de ACU y que por tanto nos proporcionen resultados en términos de años de vida ajustados por calidad y su correspondiente RCUI.

La valoración de la relevancia/aplicabilidad de las evaluaciones económicas se llevó a cabo por pares y los resultados se pueden consultar en el ANEXO 7.

**Figura 38. Proceso de selección de evaluaciones económicas (diagrama de flujo)**



## 6.2.1. Descripción de los estudios seleccionados

Tras el proceso de cribado de las evaluaciones económicas de la RS de Kotirum y de la actualización de la misma llevada a cabo, se han seleccionado, un conjunto de 16 estudios que cumplen los criterios de selección y son de alta relevancia y aplicabilidad a nuestro contexto.

Todos los estudios incluyen al menos un análisis de coste-utilidad (ACU) desde la perspectiva social.

Todos los modelos incluidos presentan un horizonte temporal de al menos 5 años. En cinco de ellos el horizonte temporal es mayor: 7 años en el caso de Bilcke 2009 (134), 20 años en Bruijning-Verhagen 2018 (75), 50 años en Yamin 2016 (123) y toda la vida en Goossens 2008 (124) y Martin 2009 (133).

La población a estudio fue en todos los casos la totalidad de los menores de un año. En todos los estudios se ofrece la comparación entre la vacunación universal y la no vacunación. El estudio de Bruijning-Verhagen 2018 (75) incluye, además, la comparación entre vacunación universal y vacunación a población de riesgo (prematuros, bajo peso al nacer o determinadas enfermedades congénitas), así como la comparación entre vacunación a población de riesgo y no vacunación.

Los estudios seleccionados utilizan mayoritariamente un modelo estático de Markov, con las siguientes excepciones: dos modelos dinámicos (Hansen-Edwards 2017 (85) y Yamin 2016 (123)), un árbol de decisión (Pérez-Rubio 2011 (122)) y tres modelos estáticos de cohortes (Jit 2007 (132), Milne 2009 (131) y Tilson 2011 (126)).

La eficacia de la vacunación se ha incorporado en los modelos de forma variable, oscilando entre el 74 y el 100%. Se observan diferencias en cuanto a las fuentes de evidencia, estados clínicos y probabilidades de transición consideradas. El efecto de inmunidad de grupo se ha tenido en cuenta únicamente en cuatro estudios. En el ANEXO 8 se detallan las características más importantes de los estudios.

La cobertura de vacunación utilizada en los modelos supera el 80%, salvo el de Yamin 2016 que es del 75% (123). No obstante, por encima del 90% de cobertura de vacunación se encuentran los modelos de Bilcke 2009 (134), Chodick 2009 (127), Gossens 2008 (124), Imaz 2014 (60), Pérez-Rubio 2011 (122), Rozenbaum 2011 (125) y Sato 2011 (129) (ANEXO 8).

Los precios de la vacuna considerados en el caso base difieren, no solo en función del tipo de vacuna y año de referencia, sino también según se considere el precio de venta al público o precios más reducidos, como el precio de fábrica o un potencial precio negociado, resultante de una adquisición masiva de vacunas por parte de la administración (ANEXO 8). En los estudios que se han incluido en el presente informe, el precio de la vacunación completa (dos o tres dosis, según vacuna) oscila desde los 54 € que utiliza Hansen-Edwards 2017 como precio negociado para ambas vacunas, hasta el precio de venta al público que utiliza Pérez-Rubio 2011. Este estudio publicado en 2011, utiliza el precio de venta al público vigente en la actualidad en España, que es 187,40 € para la vacunación completa con Rotarix® y 208,50 € para la vacunación completa con RotaTeq® (ANEXO 8).

Las tasas de descuento para costes y beneficios varían entre 1,5% y 5%. Hay autores que utilizan los mismos valores de descuento para costes que para beneficios y los que son diferentes suelen tener una tasa menor para los beneficios (ANEXO 8).

En la tabla 26 se resumen cuáles han sido los parámetros utilizados para incluir la perspectiva social en el análisis, observándose que el más común es la inclusión de los costes indirectos relacionados con la pérdida de productividad de un cuidador, aunque varios estudios también incluyen costes directos no sanitarios, como los gastos de desplazamientos para atender a consultas o acudir al hospital, y otros costes no sanitarios como los gastos extras de pañales o los costes de un cuidador a domicilio. La mitad de los estudios incluyen únicamente los costes sociales relacionados con la pérdida de productividad de un cuidador, estos son: Bilcke 2009 (134), Goosens 2008 (124), Hansen-Edwards 2017 (85), Itzler 2013 (130), Jit 2007 (132), Panatto 2009 (128), Pérez-Rubio 2011 (122), Sato 2011 (129) y Tilson 2011 (126).

Los estudios que se han mostrado más independientes, declarando no tener ningún tipo de conflicto de interés han sido el de Hansen-Edwards 2017, Imaz 2014 y Sato 2011 (60,85,129). De los restantes, 5 declaran haber sido financiados por alguna de las compañías farmacéuticas que comercializan las vacunas (75,125,130,131,133). Los ocho restantes no informan sobre conflictos de interés (122-124,126-128,132,134).

Las características de los estudios seleccionados se encuentran detalladas en el ANEXO 8 y se ofrece un resumen de las más importantes en la tabla 26.

**Tabla 26. Descripción estudios incluidos**

Estudio	País	Cobertura de la vacunación	Precio vacunación completa caso base(€)	Costes Sociales	Tasa/s de descuento	Conflictos de interés
Blicke 2009 (121)	Bélgica	98% RV1 97,5% RV5	Precio negociado RV1: 112 RV5: 111	Pérdida productividad cuidador	3% para costes y 1,5% para beneficios	No informado
Perez-Rubio 2011 (122)	España	100%	Precio venta al público RV1: 187,4 RV5: 208,5	Cuidados en domicilio Pérdida productividad cuidador	5% para costes y beneficios	No informado
Imaz 2014 (60)	España	96%	Precio de fábrica RV5: 133,50	Cuidados en domicilio Pérdida productividad cuidador Pañales Desplazamientos	3% para costes y beneficios	Declaran no tener conflictos de interés
Yamin 2016 (123)	Francia	75%	Precio venta al público RV5: 135	Pañales Cuidados en domicilio Desplazamientos	4% primeros 30 años 2% siguientes 20 años	No informado
Goossens 2008 (124)	Países Bajos	100%	Precio negociado RV1: 90-110	Pérdida productividad cuidador	4% para costes y 1,5% para beneficios	No informado
Rozenbaum 2011 (125)	Países Bajos	95%	Precio negociado RV5 :75	Pérdida productividad cuidador Pañales Desplazamientos	4% para costes; 1,5% para beneficios	Financiado por Sanofi, Pasteur, Merck, Sharp and Dohme
Brujning-Verhagen 2018 (75)	Países Bajos	86,20%	Precio negociado RV1 y RV5: 75	Desplazamientos Pañales Pérdida productividad cuidador	3%	Un autor recibió financiación de GlaxoSmithKline
Tilson 2011 (126)	Irlanda	90%	Precio venta al público RV1:80 RV5: 50	Pérdida productividad cuidador	4% para costes y beneficios	No informado

Estudio	País	Cobertura de la vacunación	Precio vacunación completa caso base(€)	Costes Sociales	Tasa/s de descuento	Conflictos de interés
Chodick 2009 (127)	Israel	94%	Precio venta al público RV1: 171,9 RV5: 184,1	Pérdida productividad cuidador Costes relacionados con fallecimiento	3% para costes y beneficios	No informado
Panatto 2009 (128)	Italia	90%	Precio negociado RV1: 80	Pérdida productividad cuidador	3% para costes. 1,5% para beneficios	No informado
Sato 2011 (129)	Japón	100%	Precio negociado RV1: 157,45 RV5: 157,45	Pérdida productividad cuidador	5% para costes y beneficios	Declaran no tener conflictos de interés
Izler 2013 (130)	Japón	94%	Precio venta al público RV5: 157,5	Pérdida productividad cuidador	3% para costes y beneficios	Estudio financiado por Merck Autores empleados por Merck Sharp and Dohme Corp.
Hansen-Edwards 2017 (85)	Noruega	87,70%	Precio negociado RV1: 54 RV5: 54	Pérdida productividad cuidador	4%	Declaran no tener conflictos de interés
Milne 2009 (131)	Nueva Zelanda	85%	Precio negociado RV5: 86,5	Desplazamientos Pérdida productividad cuidador	3,5% para beneficios	Financiado por Merck
Jit 2007 (132)	Reino Unido	95%	Precio negociado RV1: 70 RV5: 75	Pérdida productividad cuidador	3,5% 30 primeros años 3% después	No informado
Martin 2009 (133)	Reino Unido	88%	Precio venta al público RV1: 120,8	Desplazamientos Pérdida productividad cuidador	3,5% para costes y beneficios	Financiado por GlaxoSmithKline

RV1: Rotarix®; RV5: RotaTeq®

## Evaluación de la calidad

En lo relativo a la calidad de las evaluaciones económicas, se ha utilizado la herramienta CHEERS que evalúa 24 parámetros en cada estudio (135) y los resultados de esta valoración se pueden consultar en el [ANEXO 9b](#). Se han valorado todos los parámetros salvo el 21, que se refiere al análisis por subgrupos, ya que nuestra evaluación se dirige a dos poblaciones: población de riesgo o todos los menores de un año (vacunación universal), no siendo por tanto un criterio de valoración de la calidad el hecho de que se considere una u otra de las poblaciones. Por lo anterior, la valoración de la calidad se ha realizado sobre 23 parámetros.

Una amplia mayoría de los estudios han obtenido una valoración positiva en 18 o más de los 23 parámetros evaluados (12 de 16 estudios). Solo ha habido dos estudios que obtienen calificaciones bajas en este análisis de calidad (cumplimiento de menos de la mitad de los 23 parámetros estudiados), son los estudios de Panatto 2009 (128) y Pérez-Rubio 2011 (122) con 16 y 10 cuestiones valoradas en negativo respectivamente, además de una valoración parcial en 2 preguntas de la evaluación de calidad de Pérez-Rubio 2011. En esta valoración los estudios mejor valorados con más de 20 cuestiones afirmativas en CHEERS son Bruijning-Verhagen 2018, Hansen-Edwards 2017, Imaz 2014 y Rozenbaum 2011 (60,75,85,125).

Los criterios de calidad del instrumento CHEERS que han resultado peor valorados en nuestra evaluación por tener 6 o más estudios con respuestas negativas son las siguientes:

Pregunta 5. “*Detalla los aspectos relevantes de los sistemas en los que las decisiones deben ser tomadas*”. No se obtiene esta información en 6 estudios. Son estudios en los que no se ha proporcionado información relativa al marco de toma de decisión (umbrales, situación de la prestación, criterios de toma de decisión, etc.) (122,123,126-128,132).

Pregunta 11b. “*Estimaciones basadas en síntesis de evidencia: Describe en forma completa los métodos usados para la identificación de los estudios incluidos, así como para la síntesis de los datos de efectividad clínica*”. En 10 estudios no se describe de forma suficiente la revisión de la evidencia sobre efectividad clínica. En cualquier caso, este criterio sería de relevancia parcial puesto que para la fecha de realización de la mayoría de los estudios solo había publicado un ensayo aleatorizado controlado (60,75,122,124,127-129,131,133,134).

Pregunta 14. “*Se informa de las fechas correspondientes a la estimación de las cantidades de recursos y costos unitarios. De ser necesario, describe los métodos utilizados para ajustar los costos unitarios estimados al año de los costos reportados. Describe los métodos utilizados para convertir los costos a una moneda común y el tipo de cambio*”. La descripción de los métodos relativos a ajustes, actualización y conversión de costes son insuficientes en 7 de los 16 estudios seleccionados (122,124,127,128,130,131,134).

Pregunta 16. “*Describe todos los supuestos estructurales o de otro tipo que sustentan el modelo de análisis de decisión*”. En cinco estudios se han evaluado negativamente este ítem (122,127,128,130,131) y 8 solo han recibido una valoración parcialmente positiva (60,75,85,126,127,129,133,134).

Pregunta 24. “*Describe cualquier conflicto de interés potencial de los participantes del estudio de acuerdo a la política de la publicación científica*”. En 8 de los 16 estudios no se proporciona información suficiente que nos permita descartar el conflicto de interés (122-124,126-128,134). Por otra parte, declaran con claridad no tener conflictos de interés, únicamente tres estudios: Hansen-Edwards 2017, Imaz 2014 y Sato 2011 (60,85,129).

En el resto de cuestiones de la herramienta CHEERS las valoraciones son positivas.

## 6.2.2. Vacunación universal frente a no vacunación

A continuación, se exponen los resultados principales de las evaluaciones económicas que comparan la vacunación universal con la estrategia de no vacunación (Tabla 27). Los valores monetarios se han unificado mediante el cambio a euros a 1 de enero del 2021 desde el valor de la moneda referido a 1 de enero del año de referencia de cada estudio. En cualquier caso, la extracción completa de resultados de las 16 evaluaciones está disponible en el ANEXO 8 y un resumen de algunas de esas características se ha expuesto previamente en la tabla 26.

En la Tabla 27 se muestra, además, la situación de la prestación en cada uno de los países para los que se ha realizado la evaluación. Se observa como la amplia mayoría de los estudios concluyen que la vacunación universal sería eficiente.

En cuanto a la situación de prestación, únicamente está excluida totalmente en Francia, siendo financiada solo para población de riesgo en Países Bajos y España. El umbral de coste-utilidad es variable entre los distintos países, desde los 20.000 €/AVAC de Irlanda a los 73.000 €/AVAC de Noruega. Si bien, la mayoría de los umbrales se sitúan entre 30.000 y 50.000 €/AVAC.

Solo en dos de los 16 estudios la RCUI obtenida es claramente desfavorable a la estrategia de vacunación universal (Imaz 2014 (60) y Jit 2007 (132)). Dos estudios no son concluyentes al no disponer de un umbral definido para Países Bajos (75,125), sin embargo, las RCUI de estos estudios no son elevadas.

Todos los estudios, salvo Panatto 2009 (128), realizan un análisis de sensibilidad. Las variables que han provocado más cambios en estos análisis han sido: la tasa de hospitalizaciones, el precio de la vacuna, la pérdida de AVAC del cuidador y la pérdida de productividad del cuidador (ANEXO 8).

En cinco estudios se ofrecen resultados separados para Rotarix® y RotaTeq®, siendo la RCUI en todos ellos más favorable a Rotarix®. En la Tabla 28 se desgranar los resultados de dichos estudios, así como los parámetros incluidos en cada uno de los estudios para cada una de las vacunas.

Finalmente, indicar que en el ANEXO 8 se describen las principales características e informaciones extraídas de cada uno de los 16 estudios seleccionados en esta RS de evaluaciones económicas.

**Tabla 27. Resultados de coste-utilidad de la vacunación universal vs. no vacunación**

Estudio	País	RCUI (€/AVAC) caso base	Umbral RCUI (€/AVAC)	Conclusiones de los autores	Situación de la prestación
Blicke 2009 (121)	Bélgica	RV1: 7.575 RV5: 30.227	50.000	Coste-efectiva	Vacunación universal
Perez-Rubio 2011 (122)	España	RV1: 23.435 RV5: 45.624	30.000	Coste-efectiva solo RV1	Vacunación a población de riesgo
Imaz 2014 (60)	España	RV5: 210.197	30.000	No coste-efectiva	Vacunación a población de riesgo
Yamin 2016 (123)	Francia	RV5: 39.500	50.000	Coste-efectiva	No incluida
Goossens 2008 (124)	Países Bajos	RV1: 28.488	No establecido	Coste-efectiva	Vacunación a población de riesgo
Rozenbaum 2011 (125)	Países Bajos	RV5: 46.717	No establecido	No concluyente	Vacunación a población de riesgo
Brujning-Verhagen 2018 (75)	Países Bajos	51.277 (ambas vacunas)	No establecido	No concluyente	Vacunación a población de riesgo
Tilson 2011 (126)	Irlanda	RV1: *Dominante	20.000	Coste-efectiva	Vacunación universal
Chodick 2009 (127)	Israel	RV1: 8.328 RV5: 23.233	23.540	Coste-efectiva	Vacunación universal
Panatto 2009 (128)	Italia	RV1: -41.114 (Dominante)	50.000	Coste-efectiva	Vacunación universal
Sato 2011 (129)	Japón	6.800 (ambas vacunas)	47.236	Coste-efectiva	Vacunación universal
Izler 2013 (130)	Japón	RV5: 18.561	46.000	Coste-efectiva	Vacunación universal
Hansen-Edwards 2017 (85)	Noruega	RV1: 47.447 RV5: 52.709	73.444	Coste-efectiva	Vacunación universal
Milne 2009 (131)	Nueva Zelanda	RV5: 26.584	No establecido	Coste-efectiva	Vacunación universal
Jit 2007 (132)	Reino Unido	RV1: 86.522 RV5: 113.377	42.500	No Coste-efectiva	Vacunación universal
Martin 2009 (133)	Reino Unido	RV1: 16.676	29.100 - 42.500	Coste-efectiva	Vacunación universal

RCUI: razón coste-utilidad incremental. AVAC: años de vida ajustados por calidad.

RV1: Rotarix®. RV5: Rota Teq®. \*Valor no informado.

**Tabla 28. Evaluaciones económicas que ofrecen resultados para Rotarix® y RotaTeq®.**

Estudio	País	RCUI (€/AVAC)	Precio vacunación completa	Costes de administración (unitarios)	Eficacia frente a GEA-RV (casos severos)	Eficacia frente a GEA-RV (casos leves)	Evidencias de eficacia
Bilcke 2009 (121)	Bélgica	RV1: 7.575 RV5: 30.227	Precio negociado RV1: 112 € RV5: 111 €	Igual	RV1: 100% RV5: 96%	RV1: 92% RV5: 87%	RV1: Vesikari 2007 (110) RV5: Vesikari 2007 (136)
Perez-Rubio 2011 (122)	España	RV1: 23.435 RV5: 45.624	Precio venta al público RV1: 187,4 € RV5: 208,5 €	RV1: 6 € RV5: 9 €	RV1 85,2% (todos los casos) RV5 94%	RV1: 85,2% RV5: 66,9%	RV1: Ruiz Palacios 2006 (100) RV5: Vesikari 2006 (45)
Chodick 2009 (127)	Israel	RV1: 8.328 RV5: 23.233	Precio venta al público RV1: 171,9 € RV5: 184,1 €	RV1: 5,3 € RV5: 6,8 €	RV1: 85% (todos los casos) RV5: 92%	RV1: 85% RV5: 73%	RV1: Ruiz Palacios 2006 (100) RV5: Vesikari 2006 (45)
Hansen-Edwards 2017 (85)	Noruega	RV1: 47.447 RV5: 52.709	RV1: 54 € RV5: 54 €	RV1: 20,5 (tiempo) RV5: 25 (tiempo)	93%	60%	RV1 Cortese 2013 (137) RV5: Vesikari 2006 (45)
Jit 2007 (132)	Reino Unido	RV1: 86.522 RV5: 113.377	Precio negociado RV1: 70 € RV5: 75 €	RV1: 7 € RV5: 10,5 €	RV1 85,2% (todos los casos) RV5 94%	RV1: 85,2% RV5: 66,9%	RV1: Ruiz Palacios 2006 (100) RV5: Vesikari 2006 (45)

RV1: Rotarix®; RV5: RotaTeq®

### 6.2.3. Eficiencia de la estrategia de vacunación a población de riesgo

El estudio de Bruijning-Verhagen 2018 (75), realizado en Países Bajos, actualiza un modelo previo del mismo equipo con datos económicos referenciados al año 2016, además de actualizar parámetros clínicos y epidemiológicos. Este estudio es el único de los identificados que evalúa la estrategia de vacunar únicamente a población de riesgo, si bien considera un conjunto de población más amplio que el incluido en la estrategia actualmente vigente en España. En concreto, el estudio holandés considera población de riesgo a los menores de un año con condiciones clínicas que generen predisposición a GEA-RV complicada o grave, incluyendo prematuridad por debajo de 36 semanas de gestación, bajo peso al nacer (< 2.500gr) y nacidos con enfermedades crónicas complejas que puedan incrementar el riesgo de GEA-RV complicada o grave. Para definir la población de este último epígrafe contabilizan a todos los recién nacidos que según las estadísticas holandesas nacieron con patologías con una duración esperable mayor de un año y/o con implicación de varios órganos o con afectación de solo un órgano, pero con altas probabilidades de requerir cuidados pediátricos especializados y hospitalización. Esta definición de población, que no deja de ser un marco teórico detallado en el primer modelo de 2013 (138), da como resultado una población diana anual del 7,9% de los menores de un año en Países Bajos.

En España, la estrategia vigente se dirige a población de riesgo, en concreto a los nacidos entre las semanas 25-27 (según vacuna) y 32 de gestación, clínicamente estables y sin contra-indicaciones, con la posibilidad también de vacunar en otras situaciones de prematuridad diferentes tras valoración individualizada. La población diana contemplada en la estrategia española difiere por tanto de la población teórica contemplada en el modelo holandés de Bruijning-Verhagen (75). En España nacen al año en torno a 3.500 niños con menos de 32 semanas (Tabla 10), lo que supone una población diana del 0,9%, muy alejada del 7,9% del modelo holandés.

En cualquier caso, el modelo holandés es el único que aun salvando las diferencias modeliza una estrategia de vacunación a población de riesgo.

Este estudio es un análisis coste-utilidad que utiliza un modelo estático de Markov con ciclos mensuales en el primer año y anuales posteriormente hasta un horizonte temporal de 20 años. El análisis proporciona un análisis desde la perspectiva social mediante la incorporación de costes relacionados con la pérdida de productividad de un cuidador, gastos en desplazamientos y gastos de pañales extra.

El estudio considera una cobertura de vacunación del 86,20% tanto en la estrategia de vacunación universal como en la de vacunación a población de riesgo. El estudio utiliza datos de eficacia de las vacunas para Rotarix® del 72% para casos leves en primera infección y 50,5% en segunda infección y 100% y 92,2% para casos graves en primera y segundas infecciones. Para RotaTeq® del 65,1% para casos leves en primera infección y 49,8% en segunda infección y 94,8% y 90,8% para casos graves en primera y segunda infecciones.

Este estudio incluye, entre los parámetros del modelo, el efecto de inmunidad de grupo, la invaginación intestinal como posible evento adverso de la vacuna y la tasa de infecciones nosocomiales por rotavirus. No incluye la potencial disminución de eficacia de la vacuna con el tiempo.

Para la modelización, los autores utilizan en el caso base un supuesto precio negociado para la vacunación completa con ambas vacunas de 75 €, que supone una reducción del 45% del precio de venta al público (135,32 €). Utiliza una tasa de descuento del 3% tanto para costes como para beneficios.

En cuanto a posibles conflictos de interés, el estudio es transparente y claro al respecto. El estudio ha sido financiado por “Netherlands Organization for Health Research and Development” y el primer autor recibió financiación de GlaxoSmithKline para un estudio sobre la vacunación contra rotavirus en niños con riesgo médico. El resto de los ocho autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

En la [Tabla 29](#) se exponen los principales resultados de este estudio, incluyendo las tres comparaciones que realiza, desde la perspectiva social y para el caso base.

**Tabla 29. Resultados de coste-utilidad en estudios con vacunación dirigida.**

Estudio	RCUI (€/AVAC)	Umbral RCUI (€/AVAC)	Conclusiones
Brujning-Verhagen 2018 (75)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacunación en población riesgo vs. no vacunación: Dominante (menos costes y más beneficios)*</li> <li>• Vacunación universal vs vacunación a población de riesgo: 149.282</li> <li>• Vacunación universal vs no vacunación: 51.277</li> </ul>	No umbral	<p>La vacunación a población de riesgo es más eficiente que la no vacunación.</p> <p>La vacunación universal no sería eficiente en comparación con la vacunación a población de riesgo.</p>

\*Valor no informado.

Si bien no se ofrece un umbral concreto para la toma de decisiones en Países Bajos, las conclusiones de los autores apuntan hacia una mayor eficiencia de la estrategia de vacunación a población de riesgo. Pasar de no vacunar a vacunar a población de riesgo implicaría menos costes y más beneficios. Sin embargo, pasar de vacunar solo a población de riesgo a vacunar a toda la población resulta ineficiente bajo las asunciones del caso base.

En el análisis de sensibilidad de este estudio las variables con más capacidad de influir en los valores de coste-utilidad fueron la tasa de hospitalizaciones, las pérdidas de productividad del cuidador y el precio de la vacuna.

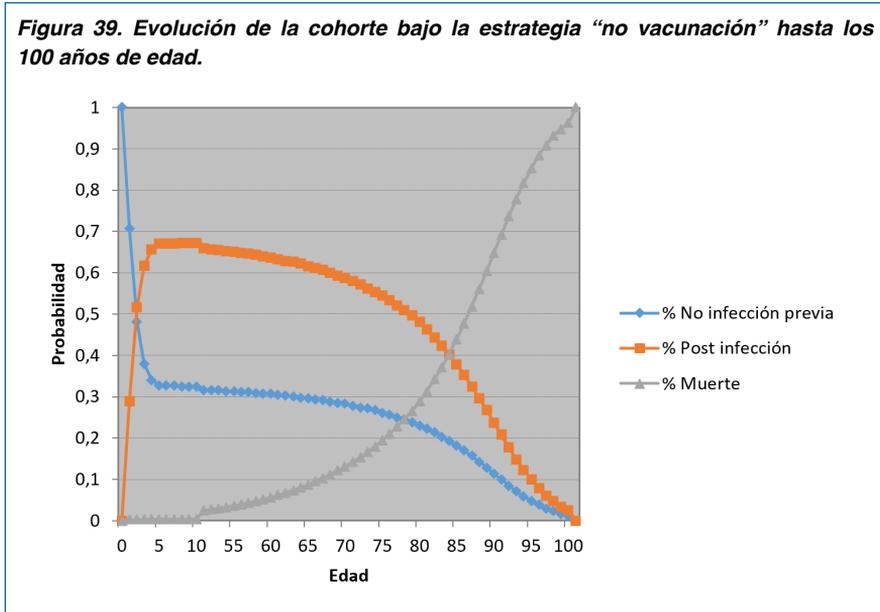
### 6.3. Resultados del análisis coste-utilidad para España

A continuación, se presentan los resultados del análisis coste-utilidad realizado mediante la aplicación de un modelo de Markov construido por el equipo investigador para facilitar la respuesta a las preguntas de investigación, mediante una modelización adaptada al contexto español y con información mayoritariamente procedente de datos españoles.

Se presentan los resultados del transcurso por el modelo de una cohorte hipotética de recién nacidos (466.317 nacidos en el año 2005) a lo largo toda su vida (hasta los 100 años). Se explicitan los eventos clínicos estimados con las distintas estrategias. Posteriormente, se presentan los resultados promedio en cuanto a costes y utilidades resultantes, obteniendo los correspondientes RCUI para cada una de las comparaciones y desde las dos perspectivas consideradas. Finalmente se presentan los resultados del análisis de sensibilidad.

### 6.3.1. Resultados en número de eventos del caso base

La evolución de la cohorte a lo largo de toda la vida bajo la estrategia de “no vacunación” se presenta en la [Figura 39](#). En esta figura se han truncado los datos entre los 11 y los 51 años de edad para facilitar la visualización y ante los escasos cambios que se producen en esas edades.



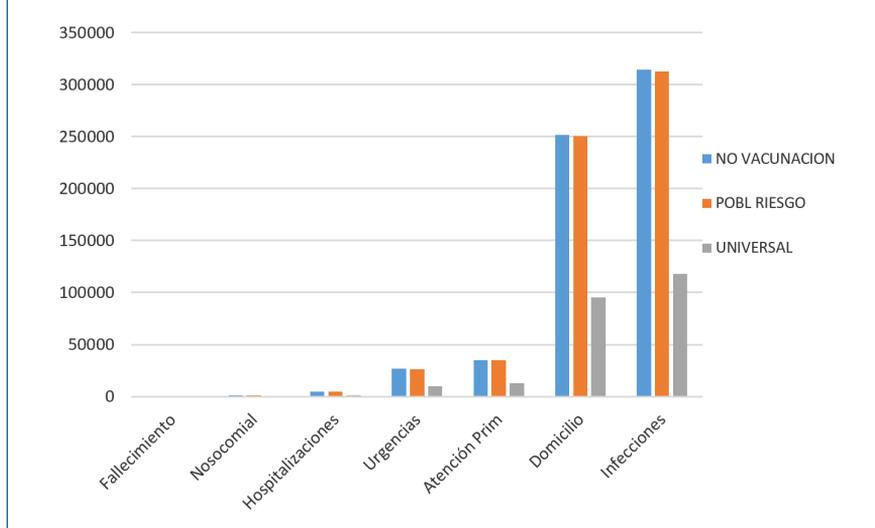
En la figura se observan los cambios de estado desde el estado inicial de “No infección previa” a otros estados “Post-infección” o “Muerte”, o el mantenimiento en el estado “No infección previa”. A los 100 años toda la cohorte ha evolucionado al estado “Muerte”. La mayoría de las infecciones se producen en los primeros años de edad. Los infectados pueden pasar al estado “Post infección” o morir.

A continuación, se presentan los resultados en cuanto a eventos estimados con la aplicación de la vacuna Rotarix<sup>®</sup>. Al aplicar el modelo a la cohorte de recién nacidos en el año 2005 (periodo pre-vacunación) (466.317 niños) se obtienen la cantidad de eventos que se muestran en la [Tabla 30](#) y en la [Figura 40](#).

**Tabla 30. Resultados de las tres estrategias de vacunación para la vacuna Rotarix®**

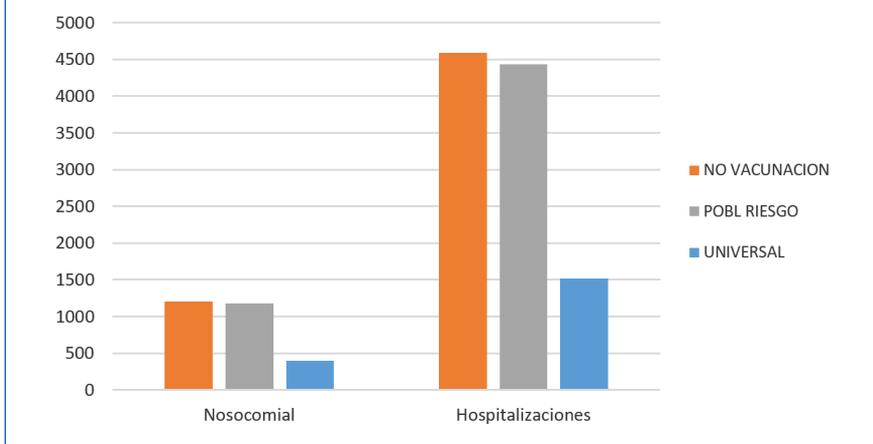
	No vacunación	Vacunación a población de riesgo	Reducción frente a no vacunación	Vacunación universal	Reducción frente a vacunación a población de riesgo
Fallecimientos	0	0	0,0%	0	0,0%
Infecciones nosocomiales	1.201	1.177	2,0%	398	64,9%
Hospitalizaciones	4.586	4.432	3,4%	1.520	63,5%
Urgencias	26.715	26.228	1,8%	9.685	61,9%
Atención Primaria	34.957	34.729	0,7%	12.765	62,8%
Domicilio	251.640	250.331	0,5%	95.169	61,7%
Total infecciones	314.513	312.465	0,7%	118.017	61,8%

**Figura 40. Número de infecciones y eventos observados en el modelo con la vacuna Rotarix®**



En el gráfico de la [Figura 41](#) se detallan los resultados relativos a las hospitalizaciones.

**Figura 41. Número de hospitalizaciones observados en el modelo con la vacuna Rotarix®**

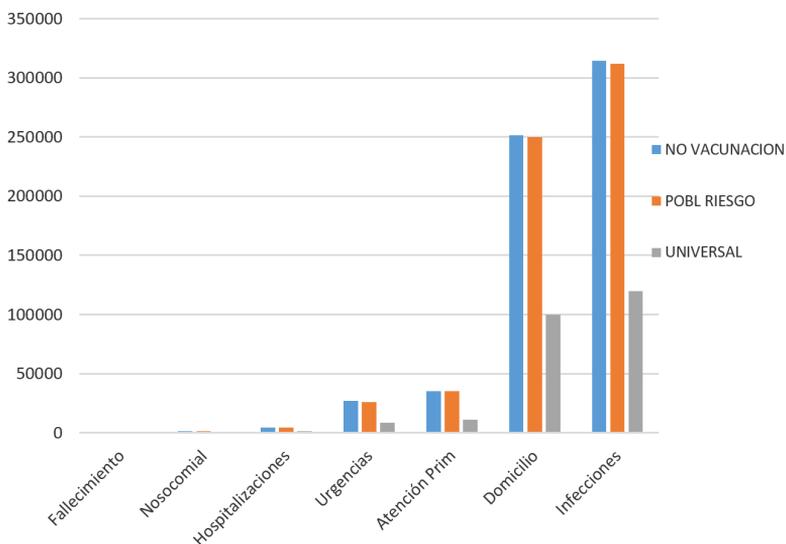


A continuación, se presentan los resultados en cuanto a eventos estimados con la aplicación de la vacuna RotaTeq®. Al ejecutar el modelo, la cohorte de recién nacidos en el año 2005 (periodo pre-vacunación) (466.317 niños) pasa por el modelo de simulación tantos ciclos como se han establecido, generando como resultado los datos de la [Tabla 31](#) y la [Figura 42](#) que muestran la estimación de eventos potenciales que podría tener la cohorte a lo largo de toda la vida. Los resultados sobre hospitalizaciones se detallan en la [Figura 43](#).

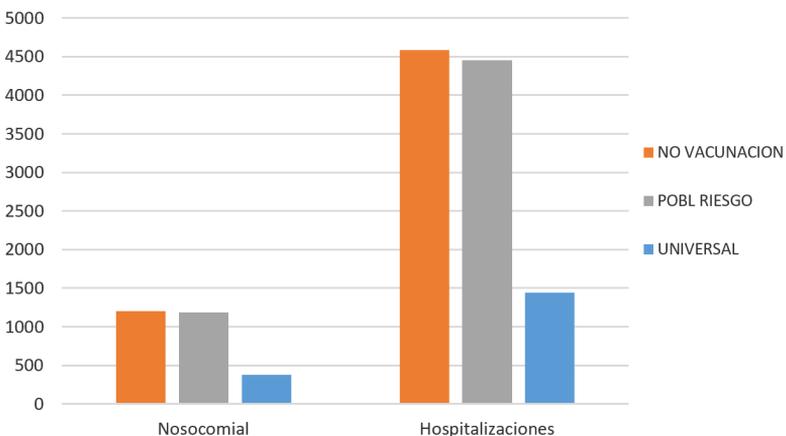
**Tabla 31. Resultados de las tres estrategias de vacunación para la vacuna RotaTeq®**

	No vacunación	Vacunación a población de riesgo	Reducción frente a no vacunación	Vacunación universal	Reducción frente a vacunación a población de riesgo
Fallecimientos	0	0	0,0%	0	0,0%
Infecciones nosocomiales	1.201	1.187	1,2%	373	67,8%
Hospitalizaciones	4.586	4.452	2,9%	1.445	65,6%
Urgencias	26.715	25.947	2,9%	8.492	65,3%
Atención Primaria	34.957	34.927	0,1%	11.030	68,4%
Domicilio	251.640	249.745	0,8%	99.675	59,6%
Total infecciones	314.513	311.806	0,9%	119.570	61,1%

**Figura 42. Número de infecciones y eventos observados en el modelo con la vacuna RotaTeq®**



**Figura 43. Número de hospitalizaciones observados en el modelo con la vacuna RotaTeq®**



Los resultados anteriores en cuanto a estimación de eventos para la vacunación con Rotarix® se pueden resumir de la siguiente forma:

- Pasar de la no vacunación a la estrategia de vacunación a población de riesgo con Rotarix® permitiría reducir un 2% las infecciones nosocomiales por rotavirus, reducir un 3,4% las hospitalizaciones, un 1,8% las visitas a urgencias, un 0,7% las visitas a Atención Primaria, un 0,5% las infecciones que son atendidas exclusivamente en domicilio y, en conjunto, un 0,7% el total de infecciones ocasionadas por rotavirus.
- Pasar de la vacunación a población de riesgo a la vacunación universal con Rotarix® permitiría reducir un 64,9% las infecciones nosocomiales, un 63,5% las hospitalizaciones, un 61,9% las visitas a urgencias, un 62,8% las visitas a Atención Primaria, un 61,7% las infecciones con atención exclusivamente domiciliaria y también un 61,8% el total de infecciones ocasionadas por rotavirus.

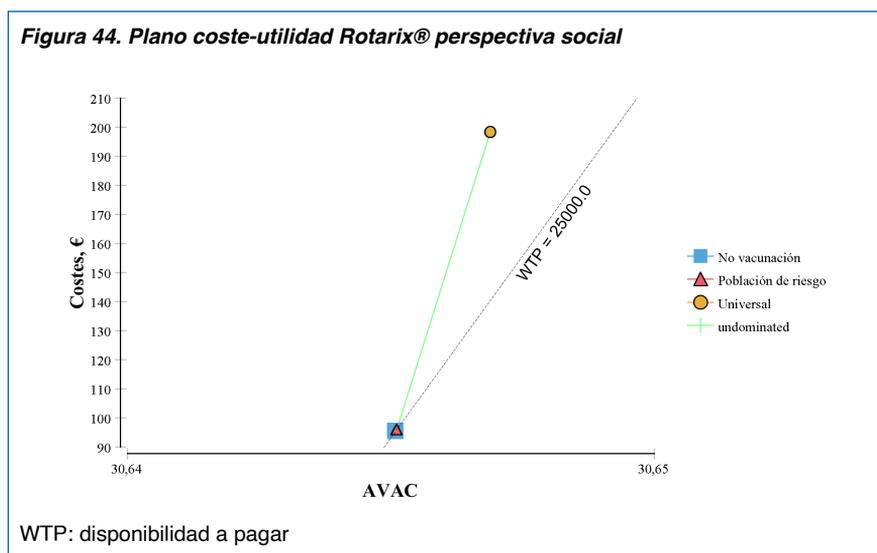
Las estimaciones de eventos para la vacunación con RotaTeq® se pueden resumir de la siguiente forma:

- Pasar de la no vacunación a la estrategia de vacunación a población de riesgo permitiría reducir un 1,2% las infecciones nosocomiales, un 2,9% las hospitalizaciones, un 2,9% las visitas a urgencias, un 0,1% las visitas a Atención Primaria, un 0,8% las infecciones que son atendidas exclusivamente en domicilio y, en conjunto, un 0,9% el total de infecciones ocasionadas por rotavirus.
- Sin embargo, pasar de la vacunación a población de riesgo a la vacunación universal con RotaTeq® permitiría reducir un 67,8% las infecciones nosocomiales, un 65,6% las hospitalizaciones, un 65,3% las visitas a urgencias, un 68,4% las visitas a Atención Primaria, un 59,6% las infecciones que son atendidas exclusivamente en domicilio y en conjunto un 61,1% el total de infecciones ocasionadas por rotavirus.

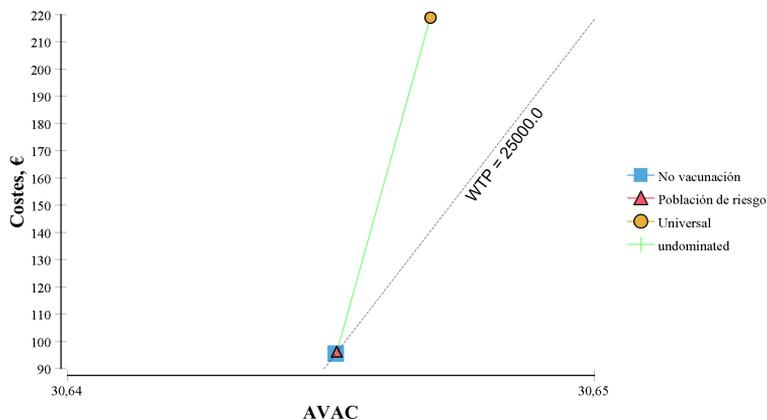
### 6.3.2. Resultados en la relación coste-utilidad del caso base

En la [Figura 44](#) y [Figura 45](#), se observa cómo, para ambas vacunas, la introducción de la vacunación universal se sitúa en el cuadrante superior derecho en relación con las otras estrategias de vacunación. Es decir que con la estrategia de vacunación universal se ganaría un AVAC a un coste medio por encima del valor alto del umbral de disponibilidad a pagar (WTP) que se propone para España (25.000 €/AVAC) (88). Sin embargo la estrategia de vacunación a población de riesgo apenas modifica los costes y resultados que se obtienen con la ausencia de vacunación.

En la [Tabla 32](#) se presentan los resultados detallados de la relación coste-utilidad de las distintas estrategias de vacunación desde la perspectiva social para las dos vacunas. Se presenta el coste y utilidad media por paciente con cada una de las estrategias y las comparaciones entre estrategias para cada una de las vacunas. Finalmente se presenta la razón coste-utilidad incremental (RCUI) que representa lo que le costaría a la sociedad en terminos económicos añadir un AVAC con una estrategia frente a otra.



**Figura 45. Plano coste-utilidad RotaTeq® perspectiva social**



WTP: disponibilidad a pagar

**Tabla 32. Resultados de coste-utilidad de ambas vacunas desde la perspectiva social.**

Estrategia	Coste medio (€)	Coste incremental (€)	Utilidad media (AVAC)	Utilidad incremental (AVAC)	RCUI*
No vacunación	95,4571		30,6450905		
Vacunación a población de riesgo frente a no vacunación					
Población de riesgo con Rotarix®	95,8896	0,4325	30,6451088	0,0000183	23.638
Población de riesgo con RotaTeq®	96,0461	0,5891	30,6451089	0,0000184	32.008
Universal vs no vacunación					
Universal con Rotarix®	198,3927	102,9357	30,6468874	0,0017969	57.285
Universal con RotaTeq®	218,8328	123,3758	30,6468866	0,0017962	68.687
Universal vs población de riesgo					
Universal con Rotarix®	198,3927	102,5032	30,6468874	0,0017786	57.631
Universal con RotaTeq®	218,8328	122,7867	30,6468866	0,0017778	69.068

\* RCUI: Razón Coste-Utilidad Incremental: Coste incremental/Utilidad incremental

En la [Tabla 32](#) se observa como el coste se incrementa muy ligeramente cuando se pasa de la ausencia de vacunación a la vacunación a población de riesgo, sin embargo el incremento es sustancial cuando se pasa a la vacunación universal. El coste es siempre superior con la vacunación con RotaTeq® que con Rotarix®. Las utilidades también se incrementan algo más con la vacunación universal que con la vacunación a población de riesgo siendo prácticamente iguales con las dos vacunas.

Según el umbral propuesto para España, que se sitúa entre 22.000 y 25.000 €/AVAC con los datos del caso base solo la vacunación a población de riesgo con Rotarix® sería eficiente. Se conseguiría ganar un AVAC en promedio a un coste de 23.638€. Todos los demás escenarios suponen ganancias de AVAC a costes no asumibles.

Pasar de la “Vacunación a población de riesgo” (situación que representa la estrategia vigente) a “Vacunación Universal” añadiría un AVAC a un coste promedio de 57.631 € para Rotarix® y de 69.067 € para RotaTeq®, ambas lejos del umbral propuesto para España.

En la [Tabla 33](#), se presentan los resultados desde la perspectiva del Sistema de Salud, es decir, sin considerar los costes no sanitarios, ni los costes indirectos. Desde esta perspectiva, los costes medios son menores, y las utilidades las mismas, lo que supone que las RCUI sean mayores. Bajo esta perspectiva y con los parámetros del caso base ninguno de los resultados baja del umbral de disponibilidad a pagar propuesto para España.

### 6.3.2. Resultados del análisis de sensibilidad

Se ha realizado análisis de sensibilidad para todas las variables introducidas en el modelo mediante un análisis univariante determinístico, para la comparación entre la vacunación a población de riesgo y la vacunación universal desde la perspectiva social. Los resultados del mismo se exponen en el [ANEXO 11](#).

Las variables que modifican en mayor grado la RCUI para las dos vacunas se presentan en gráficos de tornado ([Figura 46](#) y [Figura 47](#)) y de forma más detallada en la [Tabla 34](#). El gráfico de Tornado ordena las variables de arriba a abajo según la amplitud en la modificación de la RCUI. En azul se expresa el cambio en la RCUI cuando disminuye el valor de la variable y en rojo cuando aumenta. En la descripción de las variables que figura en los gráficos sin embargo se han colocado todas las variables con la misma estructura, es decir los rangos desde el valor mínimo al máximo. Por ejemplo en el caso de la variable “eficacia\_Rotarix\_GEA\_RV”, que corresponde con la eficacia de la vacuna Rotarix® para la GEA de cualquier gravedad, la disminución del

valor del caso base desde un efecto protector del 74% hasta un valor del 46% supone un incremento de la RCUI hasta los 109.257 €/AVAC. Sin embargo, el aumento de la eficacia hasta un 87% supone un descenso de la RCUI hasta los 43.171 €/AVAC.

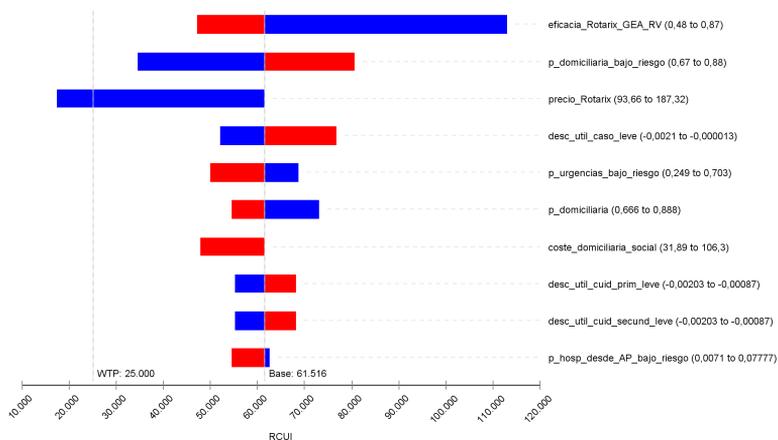
**Tabla 33. Resultados de coste-utilidad de ambas vacunas desde la perspectiva del sistema de salud.**

Estrategia	Coste medio (€)	Coste incremental (€)	Utilidad media (AVAC)	Utilidad incremental (AVAC)	RCUI*
No vacunación	35,3236		30,6450905		
Vacunación a población de riesgo vs no vacunación					
Población de riesgo con Rotarix®	36,2592	0,9356	30,6451088	0,0000183	51.134
Población de riesgo con RotaTeq®	36,4359	1,1123	30,6451089	0,0000184	60.436
Universal vs no vacunación					
Universal con Rotarix®	176,2449	140,9214	30,6468874	0,0017969	78.424
Universal con RotaTeq®	197,6674	162,3438	30,6468867	0,0017962	90.382
Universal vs población de riesgo					
Universal con Rotarix®	176,2449	139,9857	30,6468874	0,0017786	78.705
Universal con RotaTeq®	197,6674	161,2315	30,6468867	0,0017778	90.692

\* RCUI: Razón Coste-Utilidad Incremental: Coste incremental/Utilidad incremental

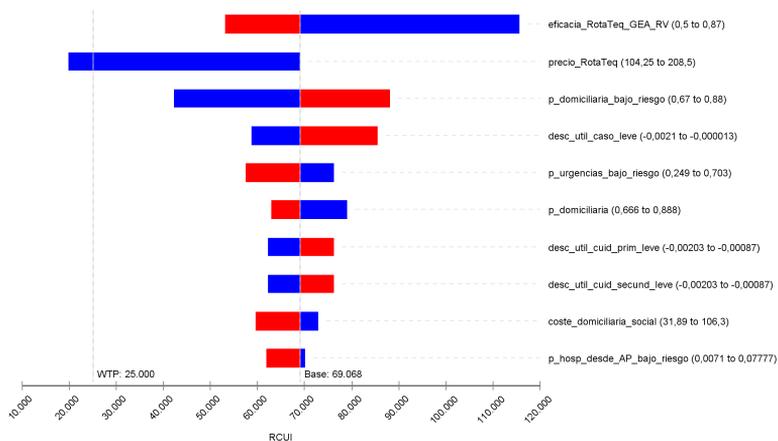
En la **Tabla 34** se exponen con más detalle las variables, se identifican los nombres de las variables que aparecen en las figuras y se resumen los resultados más importantes del análisis de sensibilidad. También se ha incorporado en esta tabla el resultado del valor de la variable que obtendría un RCUI aceptable según los umbrales propuestos para España (88). Esto solo ocurre en el caso del precio de las vacunas, siendo esta la única variable que modificada dentro de rangos razonables hace que la estrategia de vacunación universal obtenga unos beneficios en AVAC con un aumento de costes asumible.

**Figura 46. Gráfico de tornado del RCUI para vacunación universal con Rotarix® vs. vacunación a población de riesgo desde la perspectiva social.**



WTP: Disponibilidad a pagar. RCUI: Razón coste-utilidad incremental

**Figura 47. Gráfico de tornado del RCUI para vacunación universal con RotaTeq® vs. vacunación a población de riesgo desde la perspectiva social.**



WTP: Disponibilidad a pagar. RCUI: Razón coste-utilidad incremental

Los resultados del análisis de sensibilidad nos indican que reducir el precio actual de la vacunación completa con Rotarix® (dos dosis) desde los 187,32 € hasta un rango entre 111,85 y 118,20 € haría eficiente la vacunación universal, es decir produciría una ganancia media de un AVAC adicional a un coste medio entre 22.000 y 25.000 €. En el caso del RotaTeq® se necesitaría bajar de los 208,5€ que cuesta la vacunación completa (tres dosis) en la actualidad hasta entre 108,70 y 115,50 € para conseguir que la vacunación universal fuera eficiente.

En los datos de nuestro análisis de sensibilidad se observa asimismo como variaciones en los datos de eficacia también producen modificaciones sustanciales en la RCUI. En cualquier caso se necesitarían valores de eficacia mucho mayores para que la vacunación universal fuera considerada eficiente con el precio actual de las vacunas. Se observa en este caso como el dato más conservador en cuanto a eficacia, que en el caso de Rotarix® era del 48%, produce una RCUI muy elevada (109.257 €/AVAC). Todavía es mayor la modificación que se produce con RotaTeq®. En este caso, el escenario más conservador de eficacia del 50% produce un RCUI de 115.689 €/AVAC.

La incertidumbre en la probabilidad de infección domiciliaria en la población de bajo riesgo también tiene una sensibilidad relevante, aunque no llega a conseguir que la intervención sea eficiente, incluso disminuyendo esta probabilidad desde el 80% del caso base hasta un 67%.

El resto de las variables se alejan cada vez más de producir cambios relevantes en la relación coste-utilidad de la vacunación universal. Además de las variables mencionadas anteriormente las modificaciones más importantes se observan en las variables descuento de utilidad por infección leve en un niño, probabilidad de asistencia a urgencias en la población de bajo riesgo, probabilidad de infección con asistencia domiciliaria, costes no sanitarios de los casos domiciliarios, descuento de utilidad para los cuidadores primarios en los casos leves, descuento de utilidad para los cuidadores secundarios en los casos leves y probabilidad de hospitalización para los casos que son atendidos en atención primaria en la población de bajo riesgo.

**Tabla 34. Resultados más relevantes del análisis de sensibilidad.**

Universal vs vacunación a población de riesgo		Perspectiva social			Rotarix® RCUI caso base 57.631 €/AVAC	RotaTeq® RCUI caso base 69.068 €/AVAC	Dato dentro del umbral (22.000-25.000 €/AVAC)
Parámetro (nombre de la variable en el gráfico de Tornado)	Rango min	Dato caso base	Rango max	Rangos RCUI	Rangos RCUI		
Precio Rotarix®	93,66	187,32	187,32	13.408-57.631	Rangos RCUI		111,85-118,20
Precio RotaTeq®	104,25	208,5	208,5	32.005-75.875	19.900-69.068		108,70-115,50
Probabilidad de asistencia domiciliaria en población de bajo riesgo (p_domiliaria_bajo_riesgo)	0,67	0,8014	0,88	109.257-43.171	42.287-88.135		
Eficacia Rotarix® GEA-RV de cualquier gravedad (eficacia_Rotarix_GEA_RV)	0,46	0,74	0,87				
Eficacia RotaTeq® GEA-RV de cualquier gravedad (eficacia_RotaTeq_GEA_RV)	0,5	0,735	0,87		115.689-53.103		
Prob. urgencias entre los que reciben asistencia en población de bajo riesgo (p_urgencias_bajo_riesgo)	0,249	0,4199	0,703	64.712-46.096	76.224-57.409		
Costes sociales infección domiciliaria (coste_domiliaria_social)	31,89	53,15	106,3	61.516-47.920	72.836-59.646		
Descuento utilidad niño caso leve (desc_util_caso_leve)	-0,0021	-0,0011	-0,000013	48.728-71.915	58.668-85.552		
Prob. caso domiciliario (p_domiliaria)	0,666	0,8	0,888	68.560-50.930	79.089-62.870		
Prob. hospitalización desde atención primaria en población de bajo riesgo (p_hosp_desde_AP_bajo_riesgo)	0,00710	0,01621	0,07777	58.689-50.596	70.150-61.868		
Descuento utilidad cuidador primario caso leve (desc_util_cuid_prim_leve)	-0,00203	-0,0014	-0,00087	51.682-63.811	62.129-76.229		
Descuento utilidad cuidador secundario caso leve (desc_util_cuid_secund_leve)	-0,00203	-0,0014	-0,00087	51.682-63.811	62.129-76.229		

GEA-RV: gastroenteritis por rotavirus. RCUI: Ratio coste-utilidad incremental. AVAC: Años de vida ajustados por calidad.

Por otra parte, además de los análisis de sensibilidad mencionados interesa estudiar específicamente el precio que haría que la estrategia de vacunación a población de riesgo con RotaTeq® fuera eficiente. En el caso de Rotarix®, con el precio actual la vacunación a población de riesgo resulta eficiente al caer el RCUI dentro del rango de aceptabilidad. El análisis de sensibilidad sobre la variable precio para la comparación entre vacunación a población de riesgo y no vacunación con la vacuna RotaTeq® obtiene los siguientes valores de precio que harían eficiente esta estrategia: entre 184,9 y 192 € la vacunación completa, cuando el precio actual es 208,5 €.

### 6.3.4. Resultados del análisis de impacto presupuestario

En la [Tabla 35](#) se presentan los resultados del análisis de impacto presupuestario para tres escenarios, la estrategia de vacunación a población de riesgo, la de vacunación universal con el precio actual y la de vacunación universal con reducción en el precio de las vacunas. La tabla muestra el impacto para el Sistema de Salud de pasar de un escenario de vacunación a población de riesgo, actualmente vigente en España, a otras estrategias de vacunación. Se ha cuantificado el presupuesto de los programas de vacunación y el gasto que asumiría el SNS, teniendo en cuenta todos los costes sanitarios incorporados en el modelo.

Los resultados del análisis indican que el gasto anual bruto con la estrategia actual (vacunación a población de riesgo) le supone al SNS entre 12,67 y 12,78 millones de € al año según la vacunación sea con Rotarix® o con RotaTeq®. Se observa también que, pasar de esa estrategia a la vacunación universal con los precios actuales le supondría al SNS un impacto presupuestario anual neto entre 49,3 y 56,7 millones de € según la vacunación fuera con Rotarix® o con RotaTeq®, con respecto al gasto actual del SNS para la vacunación a población de riesgo.

Una reducción en el precio de las vacunas hasta cifras como las obtenidas en nuestro análisis de sensibilidad reduciría el impacto presupuestario anual para el Sistema de Salud y lo situaría entre 26,8 y 28,7 millones de € con Rotarix® y entre 27 y 29,1 millones de € si fuera con RotaTeq®.

**Tabla 35. Análisis del impacto presupuestario anual de pasar de la vacunación a población de riesgo a la vacunación universal para el sistema de salud.**

	Vacunación a población de riesgo		Vacunación universal con el precio actual		Vacunación universal con reducción de precio	
	Rotarix®	RotaTeq®	Rotarix®	RotaTeq®	Rotarix®	RotaTeq®
Población (nacidos 2020)	341.315	341.315	341.315	341.315	341.315	341.315
Población prevista vacunación (a)	2.980	2.980	323.225	323.225	323.225	323.225
Precio vacunación completa	187,32 €	208,50 €	187,32 €	208,50 €	111,85-118,20 €	108,70-115,50 €
Coste administración completa	6,00 €	12,00 €	6,00 €	12,00 €	6,00 €	12,00 €
Coste programa vacunación año 2020	576.032 €	657.019 €	62.485.916 €	71.271.180 €	38.092.102-40.144.583 €	39.013.294-41.211.226 €
Coste medio por recién nacido SNS en 5 años (b)	37,11 €	37,44 €	181,51 €	203,65 €	115,62-121,16 €	116,66-122,58 €
Impacto presupuestario anual bruto SNS (c)	12.666.844 €	12.778.050 €	61.950.706 €	69.508.341 €	39.462.219-41.354.387 €	39.816.869-41.839.935 €
Impacto presupuestario anual neto SNS (d)			<b>49.283.862 €</b>	<b>56.730.290 €</b>	<b>26.795.375-28.687.543 €</b>	<b>27.038.819-29.061.885 €</b>

(a) Ajustado según población de riesgo y cobertura prevista; (b) Coste medio por niño obtenido con el modelo durante 5 años y sin descuento; (c) Coste para el SNS obtenido con el modelo durante 5 años y sin descuento; (d) Impacto presupuestario anual medio para el SNS en comparación con la vacunación a población de riesgo.

## 6.4. Aspectos organizacionales, éticos, y sociales

Dado que en España existe un calendario de vacunación estructurado y con una buena coordinación y gestión de su aplicación, la introducción de una nueva vacuna no llevaría grandes cambios organizativos asociados, más que en lo relativo a su mantenimiento, distribución y administración. Tal como se ha descrito en el presente informe, ambas vacunas, Rotarix® y RotaTeq® se conservan a temperaturas de refrigeración (2-8°C) y se administran por vía oral.

Además, ambas vacunas, según indica su ficha técnica, pueden administrarse concomitantemente con otras vacunas como la vacuna contra la difteria-tétanos-pertusis, vacuna contra virus de polio inactivados (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna antineumocócica conjugada y vacuna antimeningocócica serogrupo C conjugada. Lo que permitiría su inclusión en el calendario de vacunación sin necesidad de aumentar el número de consultas por cada niño (31,35).

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría recomienda la vacunación frente al rotavirus a todos los recién nacidos entre 6 y 12 semanas de edad, circunstancia que promueve la adquisición, a nivel particular, de la vacuna en las farmacias, por parte de las familias que así lo deciden (39). Esta recomendación, junto con otras que se han ido produciendo en distintos medios, ha llevado a una creciente adquisición de esta vacuna desde el ámbito privado en España (coberturas de hasta el 68%), y posiblemente ha contribuido a reducir las hospitalizaciones de menores de 6 años por GEA-RV observadas en la literatura (64,139,140) y también en las cifras del CMBD a partir del año 2016 (Tabla 1 y Figura 2).

La valoración de la inclusión de la vacuna contra rotavirus en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida en España debe considerar también los aspectos éticos, sociales y organizativos mencionados anteriormente.

## 6.5. Perspectiva de los pacientes y cuidadores

Se ha realizado búsqueda activa de asociaciones de pacientes relacionadas, a través de internet y contactando con la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, sin resultado positivo. No se ha identificado ninguna asociación que pudiera expresar su experiencia con la enfermedad y con la tecnología.

La revisión de la literatura ha permitido identificar información relevante en relación con la aceptabilidad hacia nuevas vacunas en general y también específica sobre la vacuna frente a rotavirus. Un estudio realizado en España en el año 2008 sobre conocimientos y actitudes en relación con la vacuna frente a rotavirus apunta algunos datos relevantes (141). Este estudio, sobre una muestra de 200 padres de niños ingresados por GEA u otras causas, observó que solo el 37% de los encuestados conocía la existencia de vacuna contra rotavirus. De éstos, únicamente el 52% de los padres de niños ingresados por GEA se la administraría fuera del calendario de vacunación, cifra que bajaba al 33% en el caso de padres niños ingresados por otras causas distintas de GEA. Respecto al interés de los padres frente a una vacuna que pudiera prevenir o atenuar las GEA-RV, el 93% pensaba que era necesario incluir la vacuna anti-rotavirus en el calendario de vacunación infantil, y el 80% estaría dispuesto a recomendarla a otros padres. Estas cifras son muy inferiores a las detectadas a partir de la venta privada de las vacunas, por lo que la situación de aceptabilidad en España parece haberse modificado.

En relación con el estado de confianza hacia las vacunas en general, es reseñable que España se ha situado frecuentemente entre aquellos países con mayor aceptabilidad hacia las vacunas en general, según datos de la Comisión Europea (142) sobre el estado de confianza en las vacunas. Este informe publicado en 2018 por la Comisión Europea, basado en una encuesta realizada a personas de los 28 estados miembros, indica que la mayoría de los ciudadanos de la UE cree en la importancia, la eficacia y la seguridad de las vacunas, aunque también ha revelado importantes descensos de la confianza en algunos países desde 2016, como Bulgaria, Polonia, Letonia y Francia. España se encuentra entre aquellos que declaran mayor confianza en las vacunas: el 94% de los encuestados piensan que las vacunas son efectivas y el 91,6% que son seguras; además un 96,1% de los encuestados españoles creen que es importante la vacunación infantil. Por otra parte, las coberturas de vacunación conseguidas con la pandemia COVID-19 confirman la elevada aceptabilidad de las vacunas en España.

## 7. Discusión

El propósito de este estudio ha sido proporcionar información rigurosa que facilite la toma de decisiones acerca de la conveniencia de extender a toda la población de recién nacidos la estrategia actual de vacunación frente a rotavirus en España, que en la actualidad tiene como población diana a los prematuros nacidos en las semanas nacidos entre la semana 25-27 (según la vacuna utilizada) y 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones. Para ello, se han realizado revisión sistemática de seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia, además de un análisis coste-utilidad con un modelo desarrollado *de novo* para este estudio.

El resultado general de nuestro estudio indicaría que, con los parámetros y valores actuales, la única estrategia que sería eficiente sería la estrategia de vacunación a población de riesgo (prematuros) con la vacuna Rotarix® ya que obtendría un incremento en utilidad (AVAC) a un coste asumible dado el umbral que se propone para España de entre 22.000 y 25.000 €/AVAC (88). La vacunación a población de riesgo con RotaTeq® sería eficiente con un precio entre 184,9 y 192 € la vacunación completa. La vacunación universal sería eficiente con Rotarix® con precios entre 111,85 y 118,20 € la vacunación completa y con RotaTeq® entre 108,70 y 115,50 € la vacunación completa.

Es reseñable, que aunque la estrategia de vacunación a población de riesgo ofrece un mejor perfil de coste-utilidad que la vacunación universal, en términos absolutos ofrece un impacto mucho menor en cuanto a reducción de eventos clínicos. Entre otros resultados destacan por ejemplo los impactos en hospitalizaciones con cada una de las estrategias vacunales. Pasando de no vacunar a vacunar a la población de riesgo solo consigue reducir entre un 1% y un 3,4% las hospitalizaciones. Sin embargo, pasando de la vacunación a población de riesgo a la vacunación universal se consigue un impacto muchísimo mayor en reducción de todos los eventos clínicos. Por ejemplo, la reducción en hospitalizaciones oscilaría en este caso entre el 63,5 y el 66,9%.

Como cualquier modelización los resultados están sujetos a incertidumbres y aunque, posteriormente se discuten las limitaciones de nuestro estudio, es reseñable que el análisis de sensibilidad realizado con todas las variables ha mostrado que el modelo es robusto y que ninguna de las variables, salvo el precio, está determinando de forma relevante los resultados finales en términos de coste-utilidad. Además, esta evaluación ha contado con la revisión y validación por una serie de revisores y expertos que aportan garantía de calidad al estudio.

Por todo ello, y aunque a continuación se discuten los resultados obtenidos y la metodología empleada, finalmente se presentan una serie de conclusiones que consideramos están avaladas por un análisis riguroso.

## 7.1. Seguridad

Los resultados obtenidos por nuestra revisión indican, con un grado de confianza alto/moderado en la certeza de la evidencia, que las dos vacunas disponibles en España (Rotarix® y RotaTeq®), en un marco epidemiológico como el español (baja mortalidad), son seguras. No se observa una mayor presencia de invaginación intestinal ni de otros eventos adversos entre los pacientes vacunados frente a los que forman el grupo placebo, tanto para Rotarix® como para RotaTeq® en ECAs. Tampoco se observan diferencias en mortalidad. No se han identificado ECAs que comparen de forma directa la seguridad o la eficacia de ambas vacunas.

Basándonos en estudios observacionales, tampoco se encuentran diferencias entre grupos (vacunados y no vacunados) para la mortalidad, la enfermedad de Kawasaki u otros eventos adversos relacionados con la vacunación (97,98). No obstante, merece una explicación detallada el riesgo de invaginación intestinal tras la vacunación contra rotavirus que figura en la ficha técnica de ambas vacunas, donde se advierte de 6 casos de invaginación adicionales por cada 100.000 vacunados en los 7 días posteriores a la vacunación, principalmente tras la primera dosis (31,35). Nuestra revisión de la seguridad ha mostrado que algunos autores no encuentran diferencias entre grupos para el riesgo de invaginación intestinal tras la vacunación contra rotavirus (98), pero las revisiones de Kassim y Rha (90,96), han encontrado un mayor riesgo de invaginación intestinal inmediatamente después de la vacunación contra rotavirus, como se explicita en las fichas técnicas; aunque un reciente estudio llevado a cabo con 1.800.000 niños de EEUU, muestra una reducción no significativa del riesgo de invaginación intestinal en niños que han sido vacunados contra rotavirus (143). Asimismo, hay investigaciones recientes que indican que el riesgo de invaginación intestinal está asociado a la edad en la que se produce la administración de la primera dosis de la vacuna contra rotavirus, así el riesgo de invaginación intestinal se reduce considerablemente (de 1/20.000 a 1/50.000) si la vacunación contra rotavirus se inicia entre las semanas 6 y 12 en lugar de iniciarla con posterioridad a esas edades (144). En el caso de España, un estudio de 2015 concluye que los pocos casos de invaginación intestinal observados durante 5 años, en un país en el que se puede encontrar una tasa de invaginación basal importante, no son indicativos de un balance beneficio/riesgo desfavorable a la vacunación. Además, este mismo estudio muestra

que la incidencia de hospitalización por invaginación intestinal está disminuyendo en España a raíz de la introducción de las vacunas frente a rotavirus (145).

Dado que con los estudios de más calidad (ECAs) no se ha demostrado que la vacunación sea responsable de un incremento de la invaginación intestinal, no hemos incorporado esta variable en el caso base del modelo de evaluación económica, aunque sí en el análisis de sensibilidad. En este análisis hemos incorporado los datos proporcionados por la ficha técnica que corresponden a la revisión de Rha (90). Aún así, incorporando este incremento de la probabilidad de invaginación los resultados han continuado en la misma línea y no se modifica sustancialmente la relación coste-utilidad.

## 7.2. Eficacia y efectividad

Los datos de eficacia y efectividad de la vacuna identificados en nuestra revisión son bastante consistentes entre sí. El grado de confianza en la evidencia revisada es de forma generalizada alto o moderado y la magnitud del efecto es alta en casi todas las medidas de resultado evaluadas y en ambas vacunas. Por tanto, aunque en general podemos considerar que la revisión de la evidencia no nos hace dudar de que las dos vacunas autorizadas en España sean altamente eficaces y efectivas, hay elementos que se podrían discutir.

En general, los datos de efectividad, o de evidencias del mundo real, identificados confirman los resultados de los estudios de eficacia, basados en meta-análisis de ECAs. La coincidencia entre los resultados de eficacia y los meta-análisis de grandes cohortes es muy destacada. El meta-análisis de ECAs frente a hospitalización a dos años con Rotarix® obtiene un 83% de eficacia en la reducción de hospitalizaciones por GEA-RV, frente a un 84% en estudios de cohortes. Estos últimos contabilizan seguimiento de más de medio millón de pacientes. También en el caso del RotaTeq® los grandes estudios observacionales de cohortes (más de 194.000 de pacientes) vienen a confirmar los buenos resultados de efectividad frente a hospitalizaciones por GEA-RV (93% en los estudios de cohortes), además de una eficacia del 95% para prevenir la GEA-RV grave con más de 1800 participantes en ECAs.

Otras cifras de efectividad en el mundo real son las obtenidas de nuestro CMBD. En este caso, se observa como con coberturas de vacunación en torno al 60% se obtiene una reducción de hospitalización cercana al 30%. Hay que tener en cuenta que, aunque el CMBD es una base de datos que tiene un alto grado de cobertura, puesto que recoge información de prácticamente todas las altas de hospitalización que se producen en España, el grado de exhaustividad de los diagnósticos de los ingresos con GEA no es esperable que sea completo y así lo hemos reflejado en la modelización. Por otra parte, es esperable que en los últimos años haya aumentado el interés por diagnosticar la causa de las GEA no bacterianas y, por tanto, es esperable que la reducción de las hospitalizaciones por GEA-RV sea en realidad mayor.

Otros estudios sobre la efectividad de la vacunación frente a rotavirus con datos de la vida real realizados en España estimaron resultados similares. Así Lopez-Lacort y cols. publicaron en 2020 un estudio retrospectivo con datos de hospitalizaciones por rotavirus en Valencia, donde con coberturas de vacunación del 50% las hospitalizaciones por GEA-RV se reducían entre un 20 y un 36% en los años 2015 y 2016 (146).

En los datos obtenidos del CMBD se ha encontrado una proporción menor de GEA-RV respecto del total de GEA (23%) a la encontrada por otros autores también en España con cifras superiores al 35% en los estudios de Cilla y Giménez-Sánchez (63,147), pero más cercana a la encontrada por Luquero-Alcalde en 2008 que estimaba una proporción del 31% (68). Esta proporción ha aumentado en los últimos años casi en un 40%, posiblemente por aumento de test diagnósticos específicos de rotavirus, ya que los ingresos por GEA totales en menores de 5 años se han visto reducidos en un 50% desde comienzos de siglo hasta 2019, reducción que supondría también una disminución en las hospitalizaciones por GEA-RV. Como dicha reducción no ocurre se puede suponer como causa una mayor realización de test diagnósticos específicos en los años más recientes, que implicaría, a su vez, un posible infra-diagnóstico en los primeros años de la década de 2000.

Las mejoras en las cifras de hospitalización en España podrían estar también relacionadas con el posible efecto de inmunidad de grupo, tanto nacional como internacional. El hecho de que algunos países de nuestro entorno estén vacunando de forma generalizada a su población lactante también debe estar teniendo un efecto en la reducción de la incidencia en España (16,21,148). A nivel internacional también se observa en los últimos años una disminución de las hospitalizaciones por GEA-RV (9,20,149).

En resumen, con los datos expuestos anteriormente se puede concluir que se observa en España una disminución en las hospitalizaciones a la vez que se producen aumentos en las coberturas de vacunación. Es reseñable que la vacunación, en la actualidad, procede fundamentalmente de la adquisición privada de las vacunas por parte de las familias y que las coberturas de vacunación frente a rotavirus han ido aumentando progresivamente situándose en el año 2020 en un 68,32%.

En relación con la importancia que los datos de eficacia/efectividad puedan tener para la toma de decisiones sobre vacunación en España, y aunque la revisión de las evidencias sobre eficacia/efectividad es consistente, y no refleja incertidumbres relevantes, se ha realizado análisis de sensibilidad sobre esta variable. Se ha observado, que aun tomando en cuenta los valores más altos de eficacia/efectividad observados (87% para prevenir hospitalizaciones por GEA-RV), la vacunación universal seguiría sin ser eficiente con los actuales precios.

### 7.3. Eficiencia

Se ha realizado una RS de evaluaciones económicas y una modelización específica para el contexto español que nos ha permitido realizar estimar la eficiencia de distintas estrategias de vacunación. La revisión ha permitido identificar inicialmente más de 100 evaluaciones económicas de las cuales se han seleccionado 16 por su relevancia y aplicabilidad a nuestro contexto. Además, han sido valoradas en su calidad obteniendo, salvo en dos casos, una valoración de calidad alta o muy alta.

De las 16 evaluaciones seleccionadas solo una considera la estrategia de vacunación a población de riesgo (75), siendo de alto interés para nuestro contexto. El resto comparan exclusivamente la vacunación universal frente a la no vacunación.

Este estudio, realizado en Países Bajos por el equipo de Bruijning-Verhagen, actualiza a 2016 un estudio previo publicado con el mismo modelo en 2013 (138). Es un estudio de alta calidad, según la valoración realizada mediante el instrumento CHEERS. Sin embargo, este estudio considera población de riesgo a un conjunto de recién nacidos mucho mayor que el que contempla la estrategia actualmente vigente en España. En España se considera la vacunación fundamentalmente de población de riesgo (nacidos entre las semanas 25-27 (según vacuna utilizada) y la semana 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones), lo que supone cifras en torno al 0,9% de los recién nacidos (74), aunque también se posibilita la inclusión de otros recién nacidos de riesgo a juicio de los profesionales sanitarios.

En el estudio holandés el grupo de población de riesgo asciende al 7,9%. Se incluye a prematuros de menos 36 semanas, nacidos con menos 2.500 gr. y nacidos con enfermedades crónicas complejas. Se incluye bajo este último epígrafe a aquellos recién nacidos con patologías con una duración esperable mayor de un año y/o con implicación de varios órganos o con afectación de solo un órgano, pero con altas probabilidades de requerir cuidados pediátricos especializados y hospitalización. La estrategia modelizada en el estudio holandés viene a cubrir una población de riesgo mayor que la contemplada en las recomendaciones vigentes actualmente para España.

Entre los resultados del estudio holandés destaca el hecho de que, bajo todos los escenarios contemplados, la estrategia de vacunación a población de riesgo domina sobre la estrategia de no vacunación. La vacunación a población de riesgo proporciona más beneficios y a un menor coste global que la ausencia de una oferta de vacunación financiada dentro del sistema de salud. Sin embargo, pasar de la vacunación a población de riesgo a la vacunación universal resulta ineficiente con la modelización y parámetros considerados en el estudio holandés. Ganar un año de vida ajustado por calidad con la vacunación universal frente a un escenario teórico en el que se vacuna a un conjunto amplio de población de riesgo (casi el 8% de los recién nacidos) supondría un coste añadido de 149.282 €. Aunque no se explicita un umbral para Holanda, este resultado dista mucho de poderse considerar eficiente. En nuestro estudio se obtiene un RCUI menor (57.631 €/AVAC con Rotarix® y 69.068 €/AVAC con RotaTeq®). Pero es necesario señalar de nuevo la diferencia existente en cuanto a la población de riesgo considerada.

El análisis de sensibilidad realizado en el estudio de Bruijning-Verhagen y cols., concluye, al igual que en nuestro estudio, que el precio es la variable más sensible y que dentro de los rangos considerados muestra más capacidad para modificar la RCUI. Esta variable, ha sido reconocida como uno de los factores que más determinan el coste-utilidad de los programas de vacunación sistemáticos, al ser un coste en el que incurre una gran cantidad de sujetos en comparación con la menor cantidad de sujetos que obtienen beneficios (150).

En nuestro estudio, aun salvando las diferencias con el estudio holandés, también observamos que la estrategia más eficiente es la vacunación a población de riesgo, y que con una reducción importante del precio de las vacunas la vacunación universal podría resultar eficiente y asumible para España.

De las otras evaluaciones económicas seleccionadas destacamos a continuación dos que fueron realizadas tomando en cuenta el contexto español y que en los dos casos se refieren exclusivamente a la comparación entre vacunación universal y no vacunación (60,122). Solo una de estas dos evaluaciones españolas incluye las dos vacunas, Rotarix® y RotaTeq® (122), si bien, esta evaluación presenta importantes limitaciones, tal y como han sido señaladas en la evaluación de calidad realizada con el instrumento CHEERS (ANEXO 9).

La otra evaluación realizada en el contexto español corresponde al primer análisis realizado desde la AETS del ISCIII (60,61), y se refería en su mayor parte a datos a 2011, e incluía únicamente RotaTeq® dado que en ese momento la distribución de Rotarix® se encontraba suspendida en España. El estudio que se presenta en este informe actualiza los parámetros y se basa en un modelo más completo, ya que sigue a una cohorte de recién nacidos 100 años en vez de cinco como el modelo anterior, añade la posibilidad de infección nosocomial y de un incremento de la probabilidad de invaginación intestinal entre los vacunados.

El estudio del 2011 obtenía una RCUI de 210.197 €/AVAC (88) y el análisis de sensibilidad identificó también el precio de la vacuna como el único factor que modificado en niveles razonables pudiera hacer eficiente la estrategia. En ese estudio se utilizó el precio de fábrica para RotaTeq® en ese momento (133,50 € vacunación completa), y concluyó que una reducción de ese precio hasta la mitad podría convertir la estrategia de vacunación universal en coste-efectiva en comparación con la estrategia de no vacunación. En este caso se tomó como potencial umbral para la toma de decisiones 30.000 €/AVAC.

Todas las evaluaciones seleccionadas, 16 en total, evalúan la vacunación universal en comparación con la no vacunación. De ellas, en 11 se concluye que la vacunación universal sería coste-efectiva desde la perspectiva social. Sin embargo, se observa una elevada variabilidad en los modelos, parámetros y supuestos. No es desdeñable tampoco la antigüedad y la existencia de conflictos de interés de varias de ellas.

En el conjunto de 16 evaluaciones económicas seleccionadas los factores más sensibles, en cuanto a su capacidad de modificar la relación coste-utilidad, han sido el precio de la vacuna, las hospitalizaciones y los valores relativos al cuidador, tanto en cuanto a pérdidas de productividad como a pérdidas de calidad de vida.

Las hospitalizaciones son un evento clave en la carga de enfermedad provocada por las infecciones por rotavirus, por lo que es esperable que los modelos sean sensibles a sus cambios. No es fácil estimar con exactitud la tasa de hospitalizaciones a nivel nacional. En España los datos del CMBD tienen una razonable calidad y representatividad nacional, aunque es esperable una infraestimación debido a la cuantía de casos de hospitalización por GEA para los cuales no se identifica un agente causante. España se ha situado generalmente entre los países con cifras bajas de hospitalización por rotavirus (16), y las cifras observadas en el CMBD se situarían en el rango bajo de los países Europeos. Es por todo ello, que consideramos que asumir un infradiagnóstico de un 50% en la hospitalización puede ser razonable. En cualquier caso, hemos realizado análisis de sensibilidad sin observar que las variables relacionadas con la hospitalización produjeran modificaciones reseñables en los resultados.

Por otra parte, dada la dificultad para estimar con exactitud la hospitalización es importante fijarse en la tendencia. En este momento, tanto a nivel nacional como internacional se observa una tendencia a la disminución de las hospitalizaciones por GEA-RV. En España, también se observa una disminución de la carga de enfermedad por rotavirus, si bien eso se debe al importante gasto privado asumido por las familias.

Otra variable que resulta relevante en nuestro análisis de sensibilidad tiene que ver con las probabilidades de asistencia sanitaria asumidas en nuestro modelo. La probabilidad de caso domiciliario en la rama de población de menos riesgo ha resultado ser una variable relevante en el análisis de sensibilidad, aunque no determinante. Los rangos de esta variable se han tomado del modelo de Parashar (68,70), y aunque son rangos muy amplios no producen cambios sustanciales en los RCUI. La variable relativa a la probabilidad de asistencia domiciliaria en la estrategia de vacunación universal también se ha modificado usando los mismos rangos y tampoco modifica las relaciones coste-utilidad.

Otros factores relevantes son las pérdidas de utilidad. En nuestro análisis de sensibilidad destacan las pérdidas de utilidad de los casos leves, dado que son una gran cantidad de casos y las pérdidas de utilidad de los cuidadores. Aunque existen incertidumbres acerca de la exactitud de las estimaciones de pérdida de utilidad, es importante reseñar la importancia que tiene la pérdida de productividad de los cuidadores. Llama la atención que en algunos estudios identificados la pérdida de utilidad de los niños en los casos leves (pérdida de 0,0011 AVAC por episodio (83) es ligeramente inferior a la pérdida de utilidad de los cuidadores en los casos también leves (0,0014 AVAC (85)). Esto se explica por la elevada repercusión que los casos de GEA en menores de 5 años tienen sobre los cuidadores.

Los datos publicados en el estudio REVEAL, llevado a cabo en siete países europeos durante 2004 y 2005, obtienen un rango para los siete países que va una pérdida de 2,3 días para Francia a los 6,4 días para Alemania, situándose España en posiciones intermedias con 4,6 días (25). Sin embargo, otro estudio llevado a cabo en España en 2011, estimó esta cifra en 3,5 días (151). Los estudios que obtienen resultados relativos a la pérdida de productividad de los cuidadores presentan una dificultad en su desarrollo considerable y una enorme variabilidad metodológica. No obstante, sus cifras nos ayudan a comprender la carga que las GEA-RV tienen sobre las familias en cuanto a la pérdida de productividad del cuidador.

Los factores mencionados anteriormente (tasa y coste de las hospitalizaciones, pérdida de productividad del cuidador) están sujetos de forma reseñable a incertidumbres relativas a la exactitud de los indicadores, lo cual no ocurre con el precio de la vacuna. A diferencia de las variables anteriores, el precio de la vacuna es una variable modificable por el financiador.

En cuanto a la comparación entre las dos vacunas, en cinco de las 16 evaluaciones económicas seleccionadas, se ofrecen resultados tanto para Rotarix® como para RotaTeq®. Los parámetros diferenciadores entre las dos vacunas que han sido incluidos en estos estudios se han extraído en la [Tabla 28](#). Se observa variabilidad en los valores de eficacia de las vacunas entre los estudios sin que estos puedan explicar claramente las diferencias obtenidas en coste-utilidad entre las dos vacunas. Son claras, sin embargo, las diferencias en cuanto a costes, siempre a favor de Rotarix®, tanto en precio como en costes de administración, al ser esta de dos dosis frente a tres de RotaTeq®.

En nuestra evaluación la vacuna Rotarix®, también obtiene una ligera ventaja en cuanto a eficiencia. De forma general, los resultados en términos coste-utilidad son más favorables para Rotarix®, aun cuando los parámetros de eficacia/efectividad considerados en relación a los casos graves y a los casos que requieren asistencia son favorables a RotaTeq®. Esto podría explicarse fundamentalmente por el mayor precio actual del RotaTeq® en España y por los mayores costes de administración, al requerir tres dosis en lugar de dos.

Otro resultado reseñable de nuestro estudio es la relevancia que tiene en los resultados la incorporación de la perspectiva social. Se observan importantes diferencias entre los resultados si solo se tiene en cuenta la perspectiva del sistema de salud frente a considerar la perspectiva social, que incorpora además de los costes sanitarios, los no sanitarios e indirectos. El análisis desde esta perspectiva es más completo y añade más información. Los resultados de nuestra evaluación vienen a confirmar la relevancia que las pérdidas de productividad y de utilidad de los cuidadores tienen en esta enfermedad. En conjunto, se observa que incorporando la perspectiva social las estrategias de vacunación obtienen mejores resultados en términos de coste-utilidad.

Además de las limitaciones mencionadas anteriormente, es necesario mencionar las relacionadas con el tipo de modelo. Se ha diseñado un modelo de Markov que permite seguir una cohorte a lo largo de toda la vida, sin embargo este modelo no permite simular de forma exacta los cambios que se producen en las poblaciones, al aplicar variables estáticas. No se han podido estimar el efecto de inmunidad de grupo, ni la pérdida de inmunidad a lo largo del tiempo.

En cuanto a las re-infecciones, aunque estas no aparecen de forma expresa en el modelo como una rama más están incluidas en las incidencias. Las infecciones se han estimado en base a la mejor evidencia disponible, que identificaba fundamentalmente tasas de infección anuales, las cuales incluyen tanto primeras infecciones como re-infecciones. Tampoco ha sido posible realizar un análisis de sensibilidad probabilístico dada la escasez de información acerca de la distribución de cada uno de los parámetros.

Por otra parte, si bien se ha identificado información de nuestro contexto para casi todas las variables, esto no ha sido posible en todos los casos. Es reseñable la escasez de información relativa a la población de riesgo de interés para nuestro estudio. Los parámetros que modelizan de forma específica las características de la población de riesgo proceden en dos casos de España, pero en las otras dos variables proceden de estudios realizados en Holanda y en Estados Unidos ante la imposibilidad de obtener datos españoles.

La estimación de la cantidad de población a la que va destinada la estrategia de vacunación a población de riesgo en España se ha estimado mediante los datos disponibles en el INE, aún cuando esta fuente no nos proporcionaba la cifra exacta de nacidos entre la semana 25 y 32. La cifra exacta debería excluir los nacidos antes de la semana 25, dato que no se ha conseguido identificar de forma exacta, pero que dada la escasa supervivencia de estos casos, es esperable que sea una cifra baja, que no produzca importantes modificaciones en nuestras estimaciones.

## 7.4. Impacto presupuestario y otros factores relevantes

El análisis de impacto presupuestario realizado para nuestro estudio indica la importante reducción en el impacto presupuestario que supondría la reducción del precio de las vacunas. Si se implantara la vacunación sistemática a todos los recién nacidos con los precios actuales, el SNS incrementaría su gasto anual en comparación con la estrategia vigente en la actualidad (vacunación a población de riesgo) entre 49,3 y 56,7 millones de euros según si la vacunación se realiza con Rotarix® o con Rotateq®. Sin embargo, con los precios resultantes de nuestro análisis de sensibilidad el impacto presupuestario anual se reduciría casi hasta la mitad.

Por otra parte, en la actualidad las familias están realizando un gasto privado importante en la adquisición de las vacunas. Teniendo en cuenta los datos de cobertura de vacunación expuestos anteriormente (Tabla 10), que estiman una cobertura del 68% en 2020, actualmente los ciudadanos se gastan entre 44 y 45 millones de € en compra de vacunas frente a rotavirus. La introducción de la vacunación universal supondría que disminuyera el gasto que actualmente están realizando los ciudadanos de forma importante

La revisión de la situación de la prestación a nivel internacional indica que la mayoría de los países han incorporado o tienen planificada la incorporación de esta vacunación como estrategia de vacunación universal en los calendarios nacionales de vacunación. En Europa hay más variabilidad, aunque solo Países Bajos comparte con España la estrategia de vacunación exclusivamente a población de riesgo (152).

Por otra parte, la implantación de la vacunación en el grupo específico de población de riesgo para el que se recomienda desde 2019 en España todavía no es completa y se muestra irregular en los datos de ventas a las Administraciones Públicas proporcionados por las compañías farmacéuticas. La encuesta publicada por la Asociación Española de Pediatría (AEP) proporciona también resultados en este sentido (43). La recomendación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, de vacunar solo a población de riesgo, se aprobó en noviembre de 2019 (anteriormente solo se recomendaba en el calendario de vacunación de prematuros en País Vasco) justo antes del inicio de la pandemia de Covid-19 con importantes efectos en el funcionamiento del sistema sanitario. Estas circunstancias pueden haber influido en el hecho de que aún no se haya implantado de forma generalizada a nivel nacional dicha recomendación.

En cuanto a la población general, las recomendaciones de vacunación, bajo prescripción, a todos los recién nacidos que realizan las sociedades de pediatría y la difusión en medios de comunicación están surtiendo efecto en España y se observa una elevada cobertura gracias a la adquisición privada de las vacunas, lo cual viene acompañado de disminuciones en las hospitalizaciones. Dado el precio actual de las vacunas, solo aquellas familias con poder adquisitivo suficiente van a realizar el gasto, por lo que el acceso a esta intervención preventiva se espera que sea más limitado en familias de menor nivel económico.

Desde el punto de vista organizativo la implantación de la vacunación universal frente al rotavirus no supondría un elevado impacto. En el caso de Rotarix® podría integrarse completamente en el actual calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida, sin la necesidad de añadir nuevas visitas. En el caso de RotaTeq® implicaría una nueva visita de enfermería para administrar la tercera dosis. Además, las vacunas contra rotavirus son de administración oral, no invasiva, por lo que cabe esperar una mejor aceptación por parte de las familias.

## 8. Conclusiones

- Las dos vacunas disponibles en España frente al rotavirus, Rotarix® y RotaTeq®, presentan un buen perfil de seguridad. La evidencia disponible no demuestra mayor presencia de eventos adversos, ni mayor mortalidad entre los vacunados frente a los que formaron parte del grupo placebo en ECAs.
- Estas mismas vacunas han demostrado, con alta/moderada confianza en la certeza de la evidencia, una eficacia elevada en la prevención de GEA-RV.
- La revisión sistemática de la efectividad de las vacunas basada en estudios observacionales de gran tamaño estima resultados similares a los obtenidos por los ECAs.
- En nuestro país se observa una reducción relevante en las tasas de hospitalización por GEA-RV en los últimos años, lo cual coincide a su vez con un incremento progresivo de la cobertura de vacunación hasta niveles elevados en 2020, aunque esta vacunación se lleva a cabo, mayoritariamente por vía privada.
- Los resultados de la evaluación económica indican que en España con los actuales precios de las vacunas solo la vacunación a población de riesgo con Rotarix® sería eficiente. La vacunación a población de riesgo con RotaTeq® sería eficiente a un precio entre 184,9 y 192 € la vacunación completa.
- En comparación con el escenario de ausencia de vacunación, la vacunación universal conseguiría un impacto mucho mayor que la estrategia de vacunación a población de riesgo en cuanto a reducción de eventos clínicos.
- El análisis de sensibilidad realizado sobre todos los parámetros del modelo nos indica que la modelización económica es robusta al no haber ninguna variable, salvo el precio, que dentro de los rangos identificados en la revisión de literatura modifique los resultados de forma sustancial.
- La vacunación universal sería eficiente con Rotarix® con precios entre 111,85 y 118,20 € la vacunación completa y con RotaTeq® entre 108,70 y 115,50 € la vacunación completa.

- La implantación de la vacunación universal supondría, con los actuales precios, un impacto presupuestario anual para el SNS de entre 49,3 y 56,7 millones de euros, en función de que la vacunación se realice con Rotarix® o con Rotateq®. Con la reducción de precio resultado del análisis de impacto presupuestario oscilaría entre 26,8 y 28,7 millones de euros al año con Rotarix® y entre 27 y 29,1 millones de euros al año con RotaTeq®.
- Desde el punto de vista ético y social, la incorporación de la vacunación universal permitiría disminuir las actuales desigualdades en el acceso.

# 9. Contribución de los autores, colaboradores y revisores externos

## 9.1. Autores

- *Montserrat Carmona Rodríguez*. Técnico evaluador de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Diseño, revisión de la literatura, extracción, análisis y síntesis de datos y redacción del informe.
- *Esther García Carpintero*: Técnico evaluador de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III - Diseño, revisión de la literatura, extracción, análisis y síntesis de datos y redacción del informe.
- *Enrique Alcalde Cabero*: Estadístico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III - Diseño, análisis y síntesis de datos y revisión del informe.
- *Alejandro Martínez Portillo*: MIR Medicina preventiva y salud pública. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III - Revisión de la literatura, extracción, análisis y síntesis de datos y redacción del informe.
- *Renata Linertová*. Economista de la Salud. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Diseño, revisión de la literatura y revisión del informe.
- *Lidia García Pérez*. Economista de la Salud. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas

(REDISSEC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Diseño, revisión de la literatura y revisión del informe.

- *Iñaki Imaz Iglesia*: Investigador Científico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Diseño, revisión de la literatura, extracción y análisis de datos y redacción del informe.

## 9.2. Revisores

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes expertos en el tema:

- *Abián Montesdeoca Melián*. Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Pediatra en el Centro de Salud de Guanarteme. (Las Palmas de Gran Canaria).
- *Aurora Limia Sánchez*. Jefa de Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad.
- *Ana Fernández Dueñas*. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad.
- *Ana Isabel Hijas Gómez*: Técnico evaluador de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.

# 10. Declaración de intereses

Los autores del presente informe y sus revisores completaron un formulario de declaración de intereses.

Los autores y revisores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

# 11. Referencias

1. Desselberger U, Wolleswinkel-van Den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2006 [accessed 09/29/2020];25(1 SUPPL.):S30-41.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16397427/>
2. Ardura-Garcia C, Kreis C, Rakic M, Jaboyedoff M, Mallet MC, Low N, et al. Rotavirus disease and health care utilisation among children under 5 years of age in highly developed countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [Internet]. 2021 [accessed 06/23/2021];39(22):2917-28.  
Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X21004862>
3. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Disease Essentials*. 2017. ISBN 9780323431019.
4. de Villiers FPR, Driessen M. Clinical neonatal rotavirus infection: Association with necrotising enterocolitis. *South African Med J* [Internet]. 2012;102(7):620-4.  
Available from: <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/5150/4288>
5. Lee KY, Oh KW, Weon YC, Choi SH. Neonatal seizures accompanied by diffuse cerebral white matter lesions on diffusion-weighted imaging are associated with rotavirus infection. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2014;18(5):624-31.  
Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.04.005>
6. Verboon-Maciolek MA, Truttmann AC, Groenendaal F, Skranes J, Døllner H, Hunt RW, et al. Development of cystic periventricular leukomalacia in newborn infants after rotavirus infection. *J Pediatr*. 2012;160(1):165-8.e1.
7. Gómez-Rial J, Sánchez Batán S, Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Martínón-Martínez J, Salas A, et al. Rotavirus infection beyond the gut. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2018 [accessed 04/06/2021];Volume 12:55-64.  
Available from: <https://www.dovepress.com/rotavirus-infection-beyond-the-gut-peer-reviewed-article-IDR>
8. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: A review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2006 [accessed 09/29/2020];25(1 SUPPL.):S12-21.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16397425/>

9. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD, World Health Organization-Coordinated Global Rotavirus Surveillance N. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016/04/10. 2016 [accessed 06/23/2020];62 Suppl 2:S96-105.  
Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>
10. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Reiner RC, et al. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017;17(9):909-48.  
Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917302761>
11. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE, et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2013/09/12. 2013;8(9):e72788.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023773>
12. OMS. Parte Epidemiológico Semanal. 49 Vacunas antirrotavíricas Documento de posición de la OMS [Internet]. 2013 [accessed 01/20/2021].  
Available from: [https://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/pp\\_rotavirus\\_2013\\_ES.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/pp_rotavirus_2013_ES.pdf?ua=1)
13. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* [Internet]. 2016 [accessed 01/21/2021];388(10053):1459-544.  
Available from: </pmc/articles/PMC5388903/?report=abstract>
14. Giaquinto C, The Pediatric ROTavirus European Committee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2006 [accessed 10/01/2020];134(5):908-16.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870494/>
15. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2006 [accessed 01/25/2021];12(2):304-6.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16494759/>

16. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control, Control. EC for DP and, European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC, ECDC EC for DP and C. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy [Internet]. Stockholm: ECDC; 2017 [accessed 10/01/2020]. Available from: [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
17. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van Der Wielen M. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL study. *J Infect Dis* [Internet]. 2007 [accessed 05/26/2021];195(SUPPL. 1):S4-16. Available from: [https://academic.oup.com/jid/article/195/Supplement\\_1/S4/844054](https://academic.oup.com/jid/article/195/Supplement_1/S4/844054)
18. Shai S, Perez-Becker R, von König C-HW, von Kries R, Heininger U, Forster J, et al. Rotavirus disease in Germany--a prospective survey of very severe cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(2):e62-7.
19. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an update. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2006;25(9):839-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940844>
20. Aliabadi N, Antoni S, Mwenda JM, Weldegebriel G, Biej JNM, Cheikh D, et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008-16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(7):e893-903.
21. Díez-Domingo J, Garcés-Sánchez M, Giménez-Sánchez F, Colomina-Rodríguez J, Martinon-Torres F, Díez-Domingo J, et al. ¿Qué hemos aprendido sobre rotavirus en España en los últimos 10 años? *An Pediatr* [Internet]. 2019/04/12. 2019;91(3):166-79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30971385>
22. Alvarez Aldean J, Aristegui J, Lopez-Belmonte JL, Pedros M, Sicilia JG. Economic and psychosocial impact of rotavirus infection in Spain: a literature review. *Vaccine* [Internet]. 2014;32(30):3740-51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837768>
23. Van Der Wielen M, Giaquinto C, Gothefors L, Huelsse C, Huet F, Littmann M, et al. Impact of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the REVEAL study. *BMC Fam Pr* [Internet]. 2010 [accessed 01/21/2021];11(22):1-6. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/11/22>

24. Instituto Nacional de Estadística (INE). Instituto Nacional de Estadística (INE): población por edad de 2000 a 2019 [Internet]. 2020 [accessed 01/13/2021].  
Available from: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/listaoperaciones.htm>
25. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der Wielen M. Costs of Community-Acquired Pediatric Rotavirus Gastroenteritis in 7 European Countries: The REVEAL Study. *J Infect Dis* [Internet]. 2007;195(s1):S36-44.  
Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/516716>
26. Cunliffe NA, Bresee JS, Hart CA. Rotavirus vaccines: Development, current issues and future prospects. *J Infect*. 2002;45(1):1-9.
27. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2004;23(10):937-43.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15602194/>
28. Tu HAT, Rozenbaum MH, de Boer PT, Noort AC, Postma MJ. An update of “Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands: The results of a Consensus Rotavirus Vaccine model.” *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013;13(1):54.  
Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-54>
29. Ministerio de Sanidad; Consumo y Bienestar Social. Vacunaciones - Programa vacunación - Coberturas de Vacunación. Datos Estadísticos [Internet]. [accessed 03/01/2021].  
Available from: <https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm>
30. Grupo de trabajo vacunación en prematuros de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en prematuros. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. 19.
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ROTARIX® Ficha técnica. Vacuna contra Rotavirus [Internet]. 2017.  
Available from: [https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/es\\_AR/pdfs/homepage/products/rotarix/ar-portal-IP-rotarix22017.pdf](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/es_AR/pdfs/homepage/products/rotarix/ar-portal-IP-rotarix22017.pdf)
32. Vacunas no incluidas en calendario vacunal [Internet]. 2020 [accessed 02/02/2021].  
Available from: <https://saludextremadura.ses.es/ventanafamilia/contenido?content=vacunas-no-financiadas>

33. Itzler R, Koch G, Matson DO, Gothefors L, Van Damme P, DiNubile MJ, et al. Robustness of the healthcare utilization results from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) evaluating the human-bovine (WC3) reassortant pentavalent rotavirus vaccine (RV5). *BMC Pediatr* [Internet]. 2010;10:42.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20540778/>
34. Vesikari T, Clark HF, Offit PA, Dallas MJ, DiStefano DJ, Goveia MG, et al. Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine* [Internet]. 2006;24(22):4821-9.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16621194>
35. Agencias Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ROTATEQ® Ficha técnica. Vacuna contra Rotavirus [Internet]. 20.  
Available from: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/rotateq/rotateq\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf)
36. International Vaccine Access Center (IVAC). View Hub map [Internet]. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. 2021 [accessed 02/25/2021].  
Available from: <https://view-hub.org/map/>
37. Abou-Nader AJ, Sauer MA, Steele AD, Tate JE, Atherly D, Parashar UD, et al. Global rotavirus vaccine introductions and coverage: 2006-2016. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2018;14(9):2281-96.  
Available from: </pmc/articles/PMC6183203/>
38. WHO THE GLOBAL HEALTH OBSERVATORY. Rotavirus vaccines completed dose (RotaC) immunization coverage among 1-year-olds (%) [Internet]. 2021 [accessed 02/15/2021].  
Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/rotavirus-vaccines-completed-dose-\(rotac\)-immunization-coverage-among-1-year-olds\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/rotavirus-vaccines-completed-dose-(rotac)-immunization-coverage-among-1-year-olds(-))
39. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Rotavirus. Man vacunas en línea la Asoc Española Pediatría [Internet]. 2020;(35).  
Available from: <https://vacunasaep.org/print/documentos/manual/cap-35>
40. Muhsen K, Cohen D. Rotavirus vaccines in Israel: Uptake and impact. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2017;13(7):1722-7.  
Available from: </pmc/articles/PMC5512754/?report=abstract>
41. Jo DS, Kim J-H, Choi EH, Park SE, Kim Y-J, Kim YK, et al. Recommended immunization schedule for children and adolescents: the Korean Pediatric Society, 2013. *Korean J Pediatr*. 2013;56(6):231-4.

42. Lee H, Park SY, Clark A, Debellut F, Pecenka C, Kim DS, et al. Cost-effectiveness analysis of the implementation of a National Immunization Program for rotavirus vaccination in a country with a low rotavirus gastroenteritis-related mortality: A South Korean study. *Vaccine* [Internet]. 2019;37(35):4987-95.  
Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19309211>
43. Comité Asesor de Vacunas (AEP). Vacunación de rotavirus financiada en prematuros en España: ¿Dónde estamos? [Internet]. 2021 [accessed 04/14/2021].  
Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/rotavirus-vacuna-financiada-en-prematuros-CCAA>
44. Alvarez Aldean J, Ares Segura S, Diaz Gonzalez C, Montesdeoca Melian A, Garcia Sanchez R, Boix Alonso H, et al. Recomendaciones para la vacunacion frente al ROTAVirus de los recién nacidos PREMATuros (ROTAPREM). *An Pediatr* [Internet]. 2019;91(3):205 e1-205 e7.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31288982>
45. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2006/01/06. 2006 [accessed 10/01/2020];354(1):23-33.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394299>
46. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SCAC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006/01/06. 2006 [accessed 10/01/2020];354(1):11-22.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394298/>
47. Introduction of Rotavirus Vaccines: information for policy makers, programme managers, and health workers. World Health Organization; 2013.
48. Orrico-Sanchez A, Lopez-Lacort M, Perez-Vilar S, Diez-Domingo J. Long-term impact of self-financed rotavirus vaccines on rotavirus-associated hospitalizations and costs in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017;17(1):267.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399824>
49. PATH. Country National Immunization Program (NIP) Introductions of Rotavirus Vaccine. [Internet]. <http://www.vaccineresources.org/files/PATH-Country-Introduction-Table-EN-2016.05.01.pdf>; 2016 [accessed 01/21/2021].  
Available from: <http://www.vaccineresources.org/files/PATH-Country-Introduction-Table-EN-2016.05.01.pdf>

50. OECD. Our global reach - OECD. Member countries [Internet]. 2021 [accessed 01/21/2021].  
Available from: <https://www.oecd.org/about/members-and-partners/>
51. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019;2019(10).  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31684685>
52. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017;358:j4008.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935701>
53. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(7829):1-9.
54. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
55. Kotirum S, Vutipongsatorn N, Kongpakwattana K, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Global economic evaluations of rotavirus vaccines: A systematic review. *Vaccine* [Internet]. 2017 [accessed 04/23/2020];35(26):3364-86.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28504193>
56. Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: An ISPOR-AMCP-NPC good practice task force report. *Value Heal* [Internet]. 2014;17(2):174-82.  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.01.003>
57. OECD. Health at a Glance 2019. OECD Indicators [Internet]. 2019 [accessed 02/22/2021].  
Available from: [https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2019\\_4dd50c09-en#page4](https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2019_4dd50c09-en#page4)
58. Augustovski F, García Martí S, Pichon-Riviere A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: Versión en Español de la Lista de Comprobación CHEERS. *Value Heal Reg Issues*. 2013;2(3):338-41.
59. Watts RD, Li IW. Use of Checklists in Reviews of Health Economic Evaluations, 2010 to 2018. *Value Heal*. 2019;22(3):377-82.

60. Imaz I, Rubio B, Cornejo AM, Gonzalez-Enriquez J, González-Enríquez J. Budget impact and cost-utility analysis of universal infant rotavirus vaccination in Spain. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2013/12/24. 2014;61:116-21.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360847>
61. Imaz-Iglesia I, Cornejo Gutiérrez AM, Rubio González B, Gonzalez-Enriquez J. Análisis Coste-Utilidad de la Introducción de la Vacunación Universal frente al Rotavirus en España. Informe Público de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 2011/64. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación; 11.
62. Ministerio de Sanidad; Consumo y Bienestar Social. Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD [Internet]. 2021 [accessed 02/19/2021].  
Available from: [https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd\\_home.htm](https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd_home.htm)
63. Cilla G, Gomariz M, Montes M, Mendiburu MI, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Incidence of hospitalization due to community-acquired rotavirus infection: a 12-year study (1996-2008). *Epidemiol Infect* [Internet]. 2010;138(9):1235-41.  
Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S095026881000004X/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S095026881000004X/type/journal_article)
64. García-Basteiro AL, Bosch A, Sicuri E, Bayas JM, Trilla A, Hayes EB. Hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Catalonia, Spain, 2003-2008. *BMC Res Notes* [Internet]. 2011 [accessed 02/12/2021];4(1):429.  
Available from: </pmc/articles/PMC3212997/?report=abstract>
65. Gil de Miguel A, Carrasco Garrido P, Esteban Hernández J, San-Martín Rodríguez M, González López A. Ingresos hospitalarios atribuibles a rotavirus en niños de la Comunidad de Madrid, período 1999-2000. *An Pediatría* [Internet]. 2006;64(6):530-5.  
Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403306701205>
66. López De Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Alvaro-Meca A, Galarza PG, De Miguel ÁG. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in Spain, 2001-2005. *BMC Public Health* [Internet]. 2008;8.  
Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-42549126553&doi=10.1186%2F1471-2458-8-109&partnerID=40&md5=58e1d830a65bef557080cb8bfc0475df>

67. Visser L, Portero RC, Gay N, Navarro JM. Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatr* [Internet]. 1999 [accessed 01/21/2021];88(s426):72-6.  
Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.1999.tb14330.x>
68. Luquero Alcalde FJ, Eiros Bouza JM, Rubio AP, Bachiller Luque MR, Castrodeza Sanz JJ, Ortiz De Lejarazu Leonardo R. Gastroenteritis by rotavirus in Spanish children. Analysis of the disease burden. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2008 [accessed 01/21/2021];167(5):549-55.  
Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-007-0550-8>
69. Instituto Nacional de Estadística (INE). Mortalidad por grupos de edad [Internet]. 2021 [accessed 01/12/2022].  
Available from: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177004&menu=ultiDatos&idp=1254735573002](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177004&menu=ultiDatos&idp=1254735573002)
70. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2003;9(5):565-72.  
Available from: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/9/5/02-0562\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/9/5/02-0562_article.htm)
71. Díez-Domingo J, Suriñach NL, Alcalde NM, Betegón L, Llargeron N, Trichard M. Burden of paediatric Rotavirus Gastroenteritis (RVGE) and potential benefits of a universal Rotavirus vaccination programme with a pentavalent vaccine in Spain. *BMC Public Health* [Internet]. 2010/08/12. 2010;10(1):469.  
Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-10-469>
72. Ministerio de Sanidad. Base de Datos Clínicos de Atención Primaria - BDCAP [Internet]. [accessed 10/20/2021].  
Available from: <https://www.mschs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/home.htm>
73. Soler-Soneira M, Olmedo-Lucero C, Sánchez-Cambronero-Cejudo L, Cantero-Gudino E, Limia-Sánchez A. El coste de vacunar a lo largo de toda la vida en España. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94(11):e1-12.
74. Instituto Nacional de Estadística (INE). INE. Nacimientos por tipo de parto, tiempo de gestación y grupo de edad de la madre. [Internet]. 2021 [accessed 01/12/2022].  
Available from: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?padre=3428&capsel=8379>

75. Bruijning-Verhagen P, van Dongen JAP, Verberk JDM, Pijnacker R, van Gaalen RD, Klinkenberg D, et al. Updated cost-effectiveness and risk-benefit analysis of two infant rotavirus vaccination strategies in a high-income, low-endemic setting. *BMC Med* [Internet]. 2018 [accessed 04/20/2020];16(1):1-15.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30196794/>
76. Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE, Jaeger JL, Roberts NE, Zhang R, et al. A Case-Control Study to Determine Risk Factors for Hospitalization for Rotavirus Gastroenteritis in U.S. Children. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2006/11/30. 2006;25(12):1123-31.  
Available from: <http://journals.lww.com/00006454-200612000-00006>
77. Herruzo R, Omeñaca F, García S, Díez J, Sánchez-Fauquier A. Identification of risk factors associated with nosocomial infection by rotavirus P4G2, in a neonatal unit of a tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(3):280-5.
78. Asociación de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria de la Región de Murcia (APERMap). INFORMACIÓN PARA FAMILIAS: VACUNAS NO FINANCIADAS. 2021 [accessed 11/12/2021];  
Available from: <https://apermap.com/wp-content/uploads/ap-vacunas-no-financiadas2021.pdf>
79. Brisson M, Sénécal M, Drolet M, Mansi JA. Health-related quality of life lost to rotavirus-associated gastroenteritis in children and their parents: A canadian prospective study. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2010 [accessed 05/27/2021];29(1):73-5.  
Available from: [https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2010/01000/HEALTH\\_RELATED\\_QUALITY\\_OF\\_LIFE\\_LOST\\_TO.22.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2010/01000/HEALTH_RELATED_QUALITY_OF_LIFE_LOST_TO.22.aspx)
80. Herdman M, Hoyle CK, Coles V, Carroll S, Devlin N. Assessing Patient-Reported Outcomes in Pediatric Populations With Vaccine-Preventable Infectious Diseases: A Systematic Review of the Literature (the PROCHID Study). *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2016;19(1):109-19.
81. Gualano MR, Thomas R, Gili R, Scaioli G, Voglino G, Zotti C. Cost-effectiveness estimates of vaccination against rotavirus in Piedmont, Italy. *J Infect Public Health* [Internet]. 2018;11(6):867-72.  
Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.07.008>
82. Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. <https://doi.org/10.3111/13696990802321047> [Internet]. 2008 [accessed 10/05/2021]; 11(3):471-84.  
Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3111/13696990802321047>

83. Aidelsburger P, Grabein K. Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. *Vaccine* [Internet]. 2014 [accessed 10/07/2021];32(17):1964-74.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24561052/>
84. Marlow R, Finn A, Trotter C. Quality of life impacts from rotavirus gastroenteritis on children and their families in the UK. *Vaccine* [Internet]. 2015 [accessed 10/07/2021];33(39):5212-6.  
Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X15009469>
85. Hansen Edwards C, De Blasio BF, Salamanca BV, Flem E. Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway. *PLoS One* [Internet]. 2017 [accessed 01/13/2021];12(8):1-19.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817621/>
86. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus Disease in Finnish Children: Use of Numerical Scores for Clinical Severity of Diarrhoeal Episodes. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 1990;22(3):259-67.  
Available from: <https://doi.org/10.3109/00365549009027046>
87. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24(2):154-70.
88. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ* [Internet]. 2018 [accessed 02/16/2021];27(4):746-61.  
Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hec.3633>
89. Sacristán JA, Oliva J, Llano J Del, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* [Internet]. 2002;16:334-43.  
Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112002000400008&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112002000400008&nrm=iso)
90. Rha B, Tate JE, Weintraub E, Haber P, Yen C, Patel M, et al. Intussusception following rotavirus vaccination: An updated review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2014 [accessed 05/11/2021];13(11):1339-48. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14760584.2014.942223>
91. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *PharmacoEconomics Spanish Res Artic* [Internet]. 2005;2(2):65-78.  
Available from: <https://doi.org/10.1007/BF03320900>

92. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2014;17(1):5-14.
93. Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006-19: a literature review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal [Internet].* 2020;8(9):e1195-202.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827481>
94. Sun Z-W, Fu Y, Lu H-L, Yang R-X, Goyal H, Jiang Y, et al. Association of Rotavirus Vaccines With Reduction in Rotavirus Gastroenteritis in Children Younger Than 5 Years: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. *JAMA Pediatr.* 2021;175(7):e210347.
95. Wang Y, Li J, Dai P, Liu P, Zhu F. Effectiveness of the oral human attenuated pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq™) postlicensure: a meta-analysis-2006-2020. *Expert Rev Vaccines [Internet].* 2021;20(4):437-48.  
Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1902808>
96. Kassim P, Eslick GD. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. *Vaccine.* 2017;35(33):4276-86.
97. Mellone NG, Silva MT, Paglia MDG, Lopes LC, Barberato-Filho S, Del Fiol F de S, et al. Kawasaki Disease and the Use of the Rotavirus Vaccine in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 10, *Frontiers in pharmacology.* 2019. 1075 p.
98. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39(28):3696-716.
99. Glaxo Smith Kline. A phase IIIb, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study to assess the immunogenicity, safety and reactogenicity of 2 doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants. [Internet]. Glaxo Smith Kline; 2007 [accessed 08/01/2020].  
Available from: <http://www.gsk-studyregister.com/study/2714>
100. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SAC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med [Internet].* 2006;354(1):11-22.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394298/>

101. Kim JS, Bae CW, Lee KY, Park MS, Choi YY, Kim KN, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a human rotavirus vaccine (RIX4414) in Korean infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IV study. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2012;8(6):806-12.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699440>
102. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran P V, Smolenov I V, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2012;31(5):487-93.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228231>
103. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Espo M, Lebacqz E, Forster J, et al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* [Internet]. 2004;22(21-22):2836-42.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15246619>
104. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, Reisinger K, Smith VE, O'Sullivan D, et al. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 1999;354(9175):287-90.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10440305>
105. Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR, Schiff GM, Sander DS, DeFeudis D, et al. Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* [Internet]. 1998;16(4):381-7.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9607059>
106. Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA, Ward RL, Alvey JC, Fischer Jr. FH, et al. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2005;24(6):481-8.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15933555>
107. Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, Okahata H, Tsutsumi H, Van Doorn LJ, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. *Vaccine* [Internet]. 2011;29(37):6335-41.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640780>
108. Salinas B, Schael IP, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2005 [accessed 10/01/2020];24(9):807-16.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148848/>

109. Vesikari T, Karvonen A, Bouckenoghe A, Suryakiran P V, Smolenov I, Han HH. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine RIX4414 oral suspension (liquid formulation) in Finnish infants. *Vaccine* [Internet]. 2011;29(11):2079-84.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21238572>
110. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* [Internet]. 2007;370(9601):1757-63.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037080>
111. Block SL, Vesikari T, Goveia MG, Rivers SB, Adeyi BA, Dallas MJ, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics* [Internet]. 2007;119(1):11-8.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200266>
112. Ciarlet M, He S, Lai S, Petrecz M, Yuan G, Liu GF, et al. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type b vaccine: immunogenicity and reactogenicity. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2009;28(3):177-81.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209092>
113. Clark HF, Burke CJ, Volkin DB, Offit P, Ward RL, Bresee JS, et al. Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2003;22(10):914-20.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551493>
114. Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH, Offit P, Pichichero M, Treanor J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* [Internet]. 2004/02/05. 2004;144(2):184-90.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760258>
115. Merck Sharp & Dohme Corp. Comparison of the immunogenicity and safety of three consistency lots of RotaTeq™ in healthy infants (NCT00092456). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00092456>; 2005.
116. Iwata S, Nakata S, Ukae S, Koizumi Y, Morita Y, Kuroki H, et al. Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2013;9(8):1626-33.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23732903>

117. Kim DS, Lee TJ, Kang JH, Kim JH, Lee JH, Ma SH, et al. Immunogenicity and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy infants in Korea. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2008/01/05. 2008 [accessed 09/27/2021];27(2):177-8.  
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174862>
118. World Bank list of economies [Internet]. 2015. Available from: [https://stats.areppim.com/archives/guide\\_WB\\_list\\_economies\\_2015.pdf](https://stats.areppim.com/archives/guide_WB_list_economies_2015.pdf)
119. Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children <5 years old: 2006-2019. *J Infect Dis* [Internet]. 2020 [accessed 05/11/2021];222(10):1731-9.  
Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/222/10/1731/5755890>
120. MedDRA. MedDRA. Medical Dictionary for Regulatory Activities [Internet]. 2021 [accessed 01/25/2021].  
Available from: <https://www.meddra.org/>
121. Jit M, Bilcke J, Mangan MJJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine* [Internet]. 2009 [accessed 01/13/2021];27(44):6121-8.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19715781/>
122. Perez-Rubio A, Luquero FJ, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz JJ, Bachiller Luque MR, de Lejarazu RO, et al. Socio-economic modelling of rotavirus vaccination in Castilla y Leon, Spain. *Le Infez Med* [Internet]. 2011;19(3):166-75. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=22037437>
123. Yamin D, Atkins KE, Remy V, Galvani AP. Cost-Effectiveness of Rotavirus Vaccination in France-Accounting for Indirect Protection. *Value Heal* [Internet]. 2016 [accessed 01/13/2021];19(6):811-9.  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.05.011>
124. Goossens LMA, Standaert B, Hartwig N, Hövels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix™ (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine* [Internet]. 2008 [accessed 01/13/2021];26(8):1118-27.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18215445/>
125. Rozenbaum MH, Mangan MJJ, Giaquinto C, Wilschut JC, Hak E, Postma MJ. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands; The results of a consensus model. *BMC Public Health* [Internet]. 2011 [accessed 01/13/2021];11(1):462.  
Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-11-462>

126. Tilson L, Jit M, Schmitz S, Walsh C, Garvey P, McKeown P, et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus gastroenteritis in Ireland. *Vaccine* [Internet]. 2011 [accessed 01/13/2021];29(43):7463-73.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21821085/>
127. Chodick G, Waisbourd-Zinman O, Shalev V, Kokia E, Rabinovich M, Ashkenazi S. Potential impact and cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of children in Israel. *Eur J Public Health* [Internet]. 2009 [accessed 01/13/2021];19(3):254-9.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19221026/>
128. Panatto D, Amicizia D, Ansaldi F, Marocco A, Marchetti F, Bamfi F, et al. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine* [Internet]. 2009 [accessed 01/13/2021];27(25-26):3450-3.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19200850/>
129. Sato T, Nakagomi T, Nakagomi O. Cost-effectiveness analysis of a universal rotavirus immunization program in Japan. *Jpn J Infect Dis* [Internet]. 2011 [accessed 01/13/2021];64(4):277-83.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788701/>
130. Itzler R, O'Brien MA, Yamabe K, Abe M, Dhankhar P. Cost-effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Japan. *J Med Econ* [Internet]. 2013;16(10):1216-27.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23919721/>
131. Milne RJ, Grimwood K. Budget impact and cost-effectiveness of including a pentavalent rotavirus vaccine in the New Zealand childhood immunization schedule. *Value Heal* [Internet]. 2009 [accessed 01/13/2021];12(6):888-98.  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00534.x>
132. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine* [Internet]. 2007 [accessed 01/13/2021];25(20):3971-9.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17400341/>
133. Martin A, Batty A, Roberts JA, Standaert B. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix™) in the UK. *Vaccine*. 2009;27(33):4520-8.
134. Bilcke J, Van Damme P, Beutels P. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Exploring caregiver(s) and “no medical care” disease impact in Belgium. *Med Decis Mak* [Internet]. 2009 [accessed 01/13/2021];29(1):33-50.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18948433/>

135. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ* [Internet]. 2013 [accessed 01/13/2021];346. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23529982/>
136. Vesikari T, Itzler R, Matson DO, Santosham M, Christie CDC, Coia M, et al. Efficacy of a pentavalent rotavirus vaccine in reducing rotavirus-associated health care utilization across three regions (11 countries). *Int J Infect Dis*. 2007;11 Suppl 2:S29-35.
137. Cortese MM, Immergluck LC, Held M, Jain S, Chan T, Grizas AP, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2013;132(1):e25-33.
138. Bruijning-Verhagen P, Mangen MJJ, Felderhof M, Hartwig NG, van Houten M, Winkel L, et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Med* [Internet]. 2013 [accessed 01/13/2021];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23622110/>
139. Rivero MJ, Román E, García MI, Zafra M, Gil Á, González-Escalada A. Epidemiología de la gastroenteritis por rotavirus adquirida en la comunidad en el área de Fuenlabrada (Madrid). *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011 [accessed 02/12/2021];29(6):432-4. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-epidemiologia-gastroenteritis-por-rotavirus-adquirida-S0213005X11001273>
140. Redondo-González O, Tenías-Burillo JM, Ruiz-Gonzalo J. Impact of self-financed rotavirus vaccines on hospital stays and costs in Spain after a 3-year introductory period. *Epidemiol Infect*. 2017;145(9):1773-85.
141. Colomina J, Martínez-Macias O, Vaya M, Domínguez V, Guerrero A. Grado de conocimientos y aceptación de la vacunación anti-rotavirus por parte de padres con niños ingresados por gastroenteritis [Internet]. Vol. 77, *Anales de Pediatría*. Elsevier; 2012 [accessed 02/23/2021]. p. 69-70. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-grado-conocimientos-aceptacion-vacunacion-anti-rotavirus-articulo-S1695403311004991>
142. Larson H, de Figueiredo A, Karafillakis E, Rawal M. STATE OF VACCINE CONFIDENCE IN THE EU. A report for the European Commission [Internet]. 18 [accessed 02/23/2021]. Available from: [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_food-safety/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/index_en.htm)
143. Burke RM, Tate JE, Dahl RM, Aliabadi N, Parashar UD. Does Rotavirus Vaccination Affect Longer-Term Intussusception Risk in US Infants? *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(2):257-60.

144. Koch J, Harder T, von Kries R, Wichmann O. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(15):255-62.
145. Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, Puig-Barberà J, Gil-Prieto R, Romio S. Intussusception following rotavirus vaccination in the Valencia Region, Spain. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2015;11(7):1848-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26083707>
146. López-Lacort M, Orrico-Sánchez A, Martínez-Beneito MÁ, Muñoz-Quiles C, Díez-Domingo J. Spatio-temporal impact of self-financed rotavirus vaccination on rotavirus and acute gastroenteritis hospitalisations in the Valencia region, Spain. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 [accessed 02/19/2021];20(1):656. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05373-0>
147. Gimenez-Sanchez F, Delgado-Rubio A, Martinon-Torres F, Bernaola-Iturbe E, Group RR. Multicenter prospective study analysing the role of rotavirus on acute gastroenteritis in Spain. *Acta Paediatr.* 2010;99(5):738-42.
148. Poelaert D, Pereira P, Gardner R, Standaert B, Benninghoff B. A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine* [Internet]. 2018 [accessed 04/21/2020];36(17):2243-53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.080>
149. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, Yen C, Parashar UD. Global Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalizations and Mortality From Diarrhea. *J Infect Dis J Infect Dis ®* [Internet]. 2017 [accessed 02/19/2021];215:1666-72. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/215/11/1666/3738521>
150. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes [Internet]. Geneva; 19 [accessed 02/23/2021]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
151. Bouzon-Alejandro M, Redondo-Collazo L, Sanchez-Lastres JM, Martinon-Torres N, Martinon-Sanchez JM, Martinon-Torres F, et al. Prospective evaluation of indirect costs due to acute rotavirus gastroenteritis in Spain: the ROTACOST study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2011;11:81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917176>
152. ECDC. Vaccine Scheduler. Rotavirus Infection: Recommended vaccinations.
153. Dennehy PH, North American Human Rotavirus Vaccine Study G. A short report on the highlights of world-wide development of RIX4414: a North American experience comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine (RIX4414) in infants in the United Sta. *Vaccine* [Internet]. 2006;24(18):3780-1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16111790>

154. Bakir M, Standaert B, Turel O, Bilge ZE, Postma M. Estimating and comparing the clinical and economic impact of paediatric rotavirus vaccination in Turkey using a simple versus an advanced model. *Vaccine* [Internet]. 2013 [accessed 01/13/2021];31(6):979-86.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219433/>
155. Constenla D, Velázquez FR, Rheingans RD, Antil L, Cervantes Y. Economic impact of a rotavirus vaccination program in Mexico. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal* [Internet]. 2009 [accessed 01/13/2021];25(6):481-90.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695142/>
156. De la Hoz F, Alvis N, Narváez J, Cediel N, Gamboa O, Velandia M. Potential epidemiological and economical impact of two rotavirus vaccines in Colombia. *Vaccine* [Internet]. 2010 [accessed 01/13/2021];28(22):3856-64.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347057/>
157. Dhont P, Trichard M, Langeron N, Rafia R, Bénard S. Burden of rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a pentavalent rotavirus vaccination in Belgium. *J Med Econ* [Internet]. 2008 [accessed 01/13/2021];11(3):431-48.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19450097/>
158. Díez Domingo J, Baquero Artigao F, Del Castillo Martín F, Garcés Sánchez M, García García JJ, Giménez Sánchez F, et al. Vacunación frente a Rotavirus. Documento de Consenso de las Sociedades Científicas. 2008. [Internet]. Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría; [accessed 07/07/2020].  
Available from: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/consenso\\_rotavirus.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/consenso_rotavirus.pdf)
159. Fisman DN, Chan CH, Lowcock E, Naus M, Lee V. Effectiveness and cost-effectiveness of pediatric rotavirus vaccination in British Columbia: A model-based evaluation. *Vaccine* [Internet]. 2012 [accessed 01/13/2021];30(52):7601-7.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23107595/>
160. Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S, Giammanco G. An economic analysis of rotavirus vaccination in Italy. *Vaccine* [Internet]. 2009 [accessed 01/13/2021];27(29):3904-11.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19446934/>
161. Huet F, Langeron N, Trichard M, Miadi-Fargier H, Jasso-Mosqueda G. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with RotaTeq® in France. *Vaccine* [Internet]. 2007 [accessed 01/13/2021];25(34):6348-58.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17629598/>

162. Kang HY, Kim KH, Kim JH, Kim HM, Kim J, Kim MS, et al. Economic evaluation of the national immunization program of rotavirus vaccination for children in Korea. *Asia-Pacific J Public Heal* [Internet]. 2013 [accessed 01/13/2021];25(2):145-58.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22234827/>
163. Karmann A, Jurack A, Lukas D. Recommendation of rotavirus vaccination and herd effect: a budget impact analysis based on German health insurance data. *Eur J Heal Econ*. 2015;16(7):719-31.
164. Knoll S, Mair C, Benter U, Vouk K, Standaert B. Will vaccination against rotavirus infection with RIX4414 be cost-saving in Germany? *Health Econ Rev* [Internet]. 2013 [accessed 01/13/2021];3(1):1-11.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246029/>
165. Lorgelly PK, Joshi D, Gómara MI, Gray J, Mugford M. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2008;136(1):44-55.
166. Mangen MJJ, van Duynhoven YTHP, Vennema H, van Pelt W, Havelaar AH, de Melker HE. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program? *Vaccine* [Internet]. 2010;28(14):2624-35.  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.01.014>
167. Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine*. 2008;26(5):706-15.
168. Newall AT, Beutels P, Macartney K, Wood J, MacIntyre CR. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Australia. *Vaccine*. 2007;25(52):8851-60.
169. Shim E, Galvani AP. Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. *Vaccine*. 2009;27(30):4025-30.
170. Standaert B, Gomez JA, Raes M, Debrus S, Velázquez FR, Postma MJ. Impact of Rotavirus Vaccination on Hospitalisations in Belgium: Comparing Model Predictions with Observed Data. *PLoS One* [Internet]. 2013 [accessed 01/13/2021];8(1).  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349754/>
171. Standaert B, Perez N, Tehard B, Colin X, Detournay B. Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 2008 [accessed 01/13/2021];6(4):199-216.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19382820/>

172. Syriopoulou V, Kafetzis D, Theodoridou M, Syrogiannopoulos GA, Mantagos S, Trimis G, et al. Evaluation of potential medical and economic benefits of universal rotavirus vaccination in Greece. *Acta Paediatr Int J Paediatr* [Internet]. 2011 [accessed 01/13/2021];100(5):732-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21223372/>
173. Valencia-Mendoza A, Bertozzi SM, Gutierrez JP, Itzler R. Cost-effectiveness of introducing a rotavirus vaccine in developing countries: The case of Mexico. *BMC Infect Dis*. 2008;8:1-13.
174. Weycker D, Sofrygin O, Kemner JE, Pelton SI, Oster G. Cost of routine immunization of young children against rotavirus infection with Rotarix versus RotaTeq. Vaccine [Internet]. 2009 [accessed 01/13/2021];27(36):4930-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19555715/>
175. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, Bresee JS, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics*. 2007;119(4):684-97.
176. Zhou F, Shefer A, Wenger J, Messonnier M, Wang LY, Lopez A, et al. Economic evaluation of the routine childhood immunization program in the united states, 2009. *Pediatrics* [Internet]. 2014 [accessed 01/13/2021];133(4):577-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590750/>
177. Zlamy M, Kofler S, Orth D, Würzner R, Heinz-Erian P, Streng A, et al. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 [accessed 01/13/2021];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23452879/>
178. Zomer TP, van Duynhoven YTHP, Mangen MJJ, van der Maas NAT, Vennema H, Boot H, et al. Assessing the introduction of universal rotavirus vaccination in the Netherlands. *Vaccine*. 2008;26(29-30):3757-64.
179. Gibson E, Begum N, Sigmundsson B, Sackeyfio A, Hackett J, Rajaram S. Economic evaluation of pediatric influenza immunization program compared with other pediatric immunization programs: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(5):1202-16.
180. Holubar M, Stavroulakis MC, Maldonado Y, Ioannidis JPA, Contopoulos-Ioannidis D. Impact of vaccine herd-protection effects in cost-effectiveness analyses of childhood vaccinations. A quantitative comparative analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):1-22.

181. Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of routine infant rotavirus immunisation program in Japan. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2017;13(5):1115-25.  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1245252>
182. Reyes JF, Wood JG, Beutels P, Macartney K, McIntyre P, Menzies R, et al. Beyond expectations: Post-implementation data shows rotavirus vaccination is likely cost-saving in Australia. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(2):345-52.  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.056>
183. Thiboonboon K, Santatiwongchai B, Chantarastapornchit V, Rattanavipapong W, Teerawattananon Y. A Systematic Review of Economic Evaluation Methodologies Between Resource-Limited and Resource-Rich Countries: A Case of Rotavirus Vaccines. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14(6):659-72.

# 12. Anexos

## ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

Estrategias de búsqueda de estudios de seguridad y efectividad		
Medline (Fecha de búsqueda: 27-Abril-2020)		
Nº	Pregunta	Resultados
1	Rotavirus/	8695
2	Rotavirus Infections/	7707
3	1 or 2	11390
4	rotavirus*.ti,ab,kw.	14699
5	(rotavirus* adj2 infection*).ti,ab,kw.	3161
6	(rotaviral adj2 infection*).ti,ab,kw.	134
7	(Neonatal adj4 Calf adj4 Diarrhea).ti,ab,kw.	143
8	4 or 5 or 6 or 7	14821
9	Rotavirus Vaccines/	2294
10	Vaccines, Attenuated/	11697
11	9 or 10	13318
12	(rotavirus adj2 vaccin*).ti,ab,kw.	3468
13	(attenuated adj2 vaccine*).ti,ab,kw.	6752
14	RotaTeq.ti,ab,kw.	371
15	Rotarix.ti,ab,kw.	446
16	RV5.ti,ab,kw.	342
17	RV1.ti,ab,kw.	228
18	vaccin*.ti,ab,kw.	308663
19	Immuni*.ti,ab,kw.	308498
20	(pentavalent adj4 rotavirus adj4 vaccin*).ti,ab,kw.	210
21	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	524773
22	3 or 8	15519
23	11 or 21	525601
24	22 and 23	5519
25	limit 24 to yr="2018 -Current"	808
26	limit 25 to humans	423

<b>EMBASE (Fecha de búsqueda: 27-Abril-2020)</b>		
Nº	Pregunta	Resultados
1	'rotavirus'/exp	14019
2	'rotavirus infection'/exp	3874
3	#1 OR #2	16298
4	rotavirus*.ti,ab,kw	17164
5	(rotavirus* NEAR/2 infection*).ti,ab,kw	3748
6	(rotaviral NEAR/2 infection*).ti,ab,kw	159
7	(neonatal NEAR/4 calf NEAR/4 diarrhea).ti,ab,kw	155
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	17291
9	#3 OR #8	19753
10	'rotavirus vaccine'/exp	5446
11	(rotavirus NEAR/2 vaccin*).ti,ab,kw	4140
12	(attenuated NEAR/2 vaccine*).ti,ab,kw	8392
13	RotaTeq.ti,ab,kw	453
14	rotarix.ti,ab,kw	557
15	rv1.ti,ab,kw	303
16	rv5.ti,ab,kw	361
17	vaccin*.ti,ab,kw	392863
18	immuni*.ti,ab,kw	415898
19	(pentavalent NEAR/4 rotavirus NEAR/4 vaccin*).ti,ab,kw	261
20	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	690736
21	#9 AND #20	7332
22	#9 AND #20 AND [2018-2020]/py	1052
23	#9 AND #20 AND [2018-2020]/py AND [humans]/lim	900

<b>Cochrane Library (Fecha de búsqueda: 27-Abril-2020)</b>		
Nº	Pregunta	Resultados
1	MeSH descriptor: [Rotavirus] explode all trees	229
2	MeSH descriptor: [Rotavirus Infections] explode all trees	101
3	#1 OR #2	292
4	(rotavirus*).ti	953
5	(rotavirus* NEAR/2 infection*).ti,ab,kw	467
6	(rotaviral NEAR/2 infection*).ti,ab,kw	4

<b>Cochrane Library (Fecha de búsqueda: 27-Abril-2020)</b>		
7	(neonatal NEAR/4 calf NEAR/4 diarrhea):ti,ab,kw	1
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	954
9	#3 OR #8	954
10	MeSH descriptor: [Rotavirus Vaccines] explode all trees	217
11	MeSH descriptor: [Vaccines Attenuated] explode all trees	722
12	#10 OR #11	789
13	(rotavirus NEAR/2 vaccin*):ti,ab,kw	553
14	(attenuated NEAR/2 vaccine*):ti,ab,kw	1122
15	RotaTeq:ti,ab,kw	59
16	rotarix:ti,ab,kw	119
17	rv1:ti,ab,kw	26
18	rv5:ti,ab,kw	49
19	vaccin*:ti,ab,kw	24432
20	immuni*:ti,ab,kw	14862
21	(pentavalent NEAR/4 rotavirus NEAR/4 vaccin*):ti,ab,kw	86
22	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	30708
23	#12 AND #22 with Cochrane Library publication date Between Apr 2018 and Apr 2020	55

<b>Estrategias de búsqueda de evaluaciones económicas</b>		
<b>Medline (Fecha de búsqueda: 27-Abril-2020)</b>		
Nº	Pregunta	Resultados
1	Rotavirus/	8695
2	Rotavirus Infections/	7707
3	1 or 2	11390
4	rotavirus*.ti,ab,kw.	14699
5	(rotavirus* adj2 infection*).ti,ab,kw.	3161
6	(rotaviral adj2 infection*).ti,ab,kw.	134
7	(Neonatal adj4 Calf adj4 Diarrhea).ti,ab,kw.	143
8	4 or 5 or 6 or 7	14821
9	Rotavirus Vaccines/	2294
10	Vaccines, Attenuated/	11697
11	9 or 10	13318
12	(rotavirus adj2 vaccin*).ti,ab,kw.	3468

Medline (Fecha de búsqueda: 27-Abril-2020)		
13	(attenuated adj2 vaccine*).ti,ab,kw.	6752
14	RotaTeq.ti,ab,kw.	371
15	Rotarix.ti,ab,kw.	446
16	RV5.ti,ab,kw.	342
17	RV1.ti,ab,kw.	228
18	vaccin*.ti,ab,kw.	308663
19	Immuni*.ti,ab,kw.	308498
20	(pentavalent adj4 rotavirus adj4 vaccin*).ti,ab,kw.	210
21	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	524773
22	3 or 8	15519
23	11 or 21	525601
24	22 and 23	5519
25	limit 25 to humans	4235
26	Economics, Nursing/ or Economics, Pharmaceutical/ or Economics/ or Economics, Medical/ or Economics, Hospital/	53627
28	Cost-Benefit Analysis/	80206
29	Drug Costs/ or Health Care Costs/ or Models, Economic/	60697
30	Budgets/	11265
31	economic*.ti,ab,kw.	278872
32	pharmacoeconomic*.ti,ab,kw.	3902
33	cost*.ti,ab,kw.	599044
34	pric*.ti,ab,kw.	55341
35	cost-effectiveness.ti,ab,kw.	61424
36	cost-utility.ti,ab,kw.	4625
37	cost-benefit.ti,ab,kw.	10078
38	Incremental adj4 Cost adj4 Effectiveness adj4 Ratio.ti,ab,kw.	5269
39	INB.ti,ab,kw.	181
40	Disability adj4 Adjusted adj4 Life adj4 Years.ti,ab,kw.	2708
41	DALY.ti,ab,kw.	1763
42	Quality adj4 Adjusted adj4 Life adj4 Years.ti,ab,kw.	7913
43	QALY.ti,ab,kw.	8602
44	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	917673
45	25 and 44	642
46	limit 45 to yr="2015 -Current"	181

**EMBASE (Fecha de búsqueda: 27-Abril-2020)**

Nº	Pregunta	Resultados
1	'rotavirus'/exp	14019
2	'rotavirus infection'/exp	3874
3	#1 OR #2	16298
4	rotavirus*.ti,ab,kw	17164
5	(rotavirus* NEAR/2 infection*).ti,ab,kw	3748
6	(rotaviral NEAR/2 infection*).ti,ab,kw	159
7	(neonatal NEAR/4 calf NEAR/4 diarrhea).ti,ab,kw	155
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	17291
9	#3 OR #8	19753
10	'rotavirus vaccine'/exp	5446
11	(rotavirus NEAR/2 vaccin*).ti,ab,kw	4140
12	(attenuated NEAR/2 vaccine*).ti,ab,kw	8392
13	RotaTeq.ti,ab,kw	453
14	rotarix.ti,ab,kw	557
15	rv1.ti,ab,kw	303
16	rv5.ti,ab,kw	361
17	vaccin*.ti,ab,kw	392863
18	immuni*.ti,ab,kw	415898
19	(pentavalent NEAR/4 rotavirus NEAR/4 vaccin*).ti,ab,kw	261
20	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	690736
21	#9 AND #20	7332
22	#9 AND #20 AND [humans]/lim	5848
23	'socioeconomics'/exp OR 'socioeconomics'	385200
24	'cost benefit analysis'/exp	83593
25	'cost effectiveness analysis'/exp	149413
26	'cost of illness'/exp	18879
27	'cost control'/exp	67637
28	'financial management'/exp	435938
29	'health economics'/exp	855708
30	'health care cost'/exp	289526
31	'health care financing'/exp	13235
32	economic*.ti,ab,kw	352217
33	pharmacoeconomic*.ti,ab,kw	8833

<b>EMBASE (Fecha de búsqueda: 27-Abril-2020)</b>		
34	cost*.ti,ab,kw	821570
35	pric*.ti,ab,kw	86857
36	'cost effectiveness'.ti,ab,kw	86560
37	'cost utility'.ti,ab,kw	7590
38	'cost benefit'.ti,ab,kw	15648
39	(incremental NEAR/4 cost NEAR/4 effectiveness NEAR/4 ratio).ti,ab,kw	8888
40	icer:ti,ab,kw	9029
41	(incremental NEAR/3 net NEAR/3 benefit):ti,ab,kw	339
42	int:ti,ab,kw	22927
43	(disability NEAR/4 adjusted NEAR/4 life NEAR/4 years):ti,ab,kw	3363
44	(quality NEAR/4 adjusted NEAR/4 life NEAR/4 years):ti,ab,kw	12763
45	qaly:ti,ab,kw	16319
46	daly:ti,ab,kw	2357
47	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	1907640
48	#22 AND #47	1336
49	#22 AND #47 AND [2015-2020]/py	408

<b>Paediatric Economic Database Evaluation (Fecha de búsqueda: 27-Abril-2020)</b>		
Nº	Pregunta	Resultados
1	(TITLE_ABSTRACT_KEYWORDS "rotavirus") Age groups: Perinates Neonates Infants Children Adolescents Years: 2015 - 2018	31

## ANEXO 2. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas con AMSTAR 2

	Soares 2019 (51)	Kotirum 2017 (55)	Burnett 2020 (93)	Wang 2021 (95)	Sun 2021 (94)	Rha 2014 (90)	Gidengil 2021 (98)	Kassim 2017 (96)	Mellone 2019 (97)
1.¿ Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
2.¿ El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Si Parcial	No	No	No	No	Si Parcial	Si Parcial	Si Parcial
3.¿ Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
4.¿ Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Si Parcial	Si Parcial	No	Si Parcial	Si Parcial	No	Sí	Si Parcial	Sí
5.¿ Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	No	Sí	Sí		Sí	Sí	Sí
6.¿ Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No	No	Sí
7.¿ Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí	No	No	No	No	No	Si Parcial	No	Si Parcial
8.¿ Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Si Parcial	Sí	Sí	Si Parcial	Sí	Sí	Sí

	Soares 2019 (51)	Kotirum 2017 (55)	Burnett 2020 (93)	Wang 2021 (95)	Sun 2021 (94)	Rha 2014 (90)	Gidengil 2021 (98)	Kassim 2017 (96)	Mellone 2019 (97)
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?									
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	Sí	No	Solo incluye EINA	Solo incluye EINA	Sí	No	No	Solo incluye EINA	Sí
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)	Solo incluye ECAs	No	No	Sí Parcial	Sí Parcial	No	No	Sí Parcial	Sí Parcial
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?									
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	Sí	No Meta-análisis	Solo incluye EINA	Solo incluye EINA	No				Sí
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)	No Meta-análisis	No Meta-análisis	Sí	Sí	No		No	No	No
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	No	No Meta-análisis		Sí	Sí		No	No	No

	Soares 2019 (51)	Kotirum 2017 (55)	Burnett 2020 (93)	Wang 2021 (95)	Sun 2021 (94)	Rha 2014 (90)	Gidengil 2021 (98)	Kassim 2017 (96)	Mellone 2019 (97)
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No	No	Sí
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No	No Meta-análisis		Sí	Sí		Sí	Sí	No
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiación recibida para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí

## ANEXO 3. Tablas de Evidencia GRADE PRO

<b>Rotarix® comparado con Placebo para GEA-RV</b>					
<b>Paciente o población : GEA-RV</b>					
<b>Configuración:</b>					
<b>Intervención : Rotarix® (RV1)</b>					
<b>Comparación: Placebo</b>					
Desenlaces	Nº de participantes (Estudios) seguimiento	Certainty of the evidence (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con Placebo	La diferencia de riesgo con RV1
GEA-RV grave a 1 año	23802 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>a</sup>	<b>RR 0.14</b> (0.06 a 0.31)	17 por 1000	<b>14 menos por 1000</b> (16 menos a 12 menos )
GEA-RV grave a 2 años	19442 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>a</sup>	<b>RR 0.13</b> (0.09 a 0.21)	36 por 1000	<b>32 menos por 1000</b> (33 menos a 29 menos )
GEA-RV cualquier gravedad a 1 año	5935 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>a</sup>	<b>RR 0.19</b> (0.08 a 0.47)	87 por 1000	<b>71 menos por 1000</b> (80 menos a 46 menos )
GEA-RV cualquier gravedad a 2 años	4872 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>a</sup>	<b>RR 0.34</b> (0.21 a 0.54)	107 por 1000	<b>71 menos por 1000</b> (85 menos a 49 menos )
GEA cualquier causa, grave a 1 año	21741 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.54</b> (0.44 a 0.68)	42 por 1000	<b>19 menos por 1000</b> (23 menos a 13 menos )
GEA cualquier causa, grave a 2 años	3848 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.49</b> (0.40 a 0.61)	118 por 1000	<b>60 menos por 1000</b> (71 menos a 46 menos )
GEA cualquier causa cualquier gravedad a 1 año	200 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 1.03</b> (0.69 a 1.55)	310 por 1000	<b>9 más por 1000</b> (96 menos a 171 más )
GEA cualquier causa cualquier gravedad a 2 años	368 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0.55 (0.25 a 1.21)	89 por 1000	40 menos por 1000 (67 menos a 19 más )
GEA-RV con atención médica a 1 año	3874 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.08</b> (0.04 a 0.16)	48 por 1000	<b>45 menos por 1000</b> (46 menos a 41 menos )

<b>Rotarix® comparado con Placebo para GEA-RV</b>					
<b>Paciente o población : GEA-RV</b>					
<b>Configuración:</b>					
<b>Intervención : Rotarix® (RV1)</b>					
<b>Comparación: Placebo</b>					
GEA-RV con atención médica a 2 años	4596 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.23</b> (0.16 a 0.32)	65 por 1000	<b>50 menos por 1000</b> (54 menos a 44 menos )
GEA-RV con Hospitalización a 1 año	23802 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕O MODERADO <sup>a</sup>	<b>RR 0.16</b> (0.10 a 0.27)	8 por 1000	<b>7 menos por 1000</b> (7 menos a 6 menos )
GEA-RV con Hospitalización a 2 años	19243 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.17</b> (0.11 a 0.26)	16 por 1000	<b>13 menos por 1000</b> (14 menos a 12 menos )
GEA cualquier causa con Hospitalización a 1 año	3874 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.25</b> (0.12 a 0.52)	17 por 1000	<b>13 menos por 1000</b> (15 menos a 8 menos )
GEA cualquier causa con Hospitalización a 2 años	3848 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.35</b> (0.19 a 0.64)	20 por 1000	<b>13 menos por 1000</b> (16 menos a 7 menos )
Mortalidad cualquier causa	72117 (9 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 1.25</b> (0.85 a 1.84)	1 por 1000	<b>0 menos por 1000</b> (0 menos a 1 más )
Eventos adversos graves	73388 (12 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.86</b> (0.79 a 0.93)	40 por 1000	<b>6 menos por 1000</b> (8 menos a 3 menos )
Eventos adversos graves con hospitalización	63225 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕O MODERADO <sup>a</sup>	<b>RR 0.88</b> (0.81 a 0.96)	32 por 1000	<b>4 menos por 1000</b> (6 menos a 1 menos )
Eventos adversos graves que requieren interrupción de vacunación	70240 (10 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕O MODERADO <sup>a</sup>	<b>RR 1.11</b> (0.87 a 1.42)	3 por 1000	<b>0 menos por 1000</b> (0 menos a 1 más )
Enfermedad de Kawasaki	2155 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 1.00</b> (0.04 a 24.44)	0 por 1000	<b>0 menos por 1000</b> (0 menos a 0 menos )
Invaginación intestinal	73155 (10 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.89</b> (0.34 a 2.30)	0 por 1000	<b>0 menos por 1000</b> (0 menos a 0 menos )

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**ICI:** Intervalo de confianza ; **RR:** Riesgo relativo

**GRADE Working Group grades of evidence**

**ALTA:** Alta seguridad de que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto

**MODERADA:** Moderada confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real se acerque a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**BAJA:** La confianza en la estimación del efecto es limitada: El efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**MUY BAJA:** Muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. No hay cegamiento de participantes o hay escasa información

**RotaTeq® comparado con Placebo para GEA-RV**

**Paciente o población : GEA-RV**

**Configuración:**

**Intervención : RotaTeq® (RV5)**

**Comparación: Placebo**

Desenlaces	№ de participantes (Estudios ) seguimiento	Certainty of the evidence (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con Placebo	La diferencia de riesgo con RV5
GEA-RV grave a 1 año	3273 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕○ MODERADO <small>a,b</small>	<b>RR 0.05</b> (0.01 a 0.19)	23 por 1000	<b>22 menos por 1000</b> (23 menos a 19 menos )
GEA-RV grave a 2 años	2596 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.06</b> (0.01 a 0.39)	28 por 1000	<b>27 menos por 1000</b> (28 menos a 17 menos )
GEA-RV cualquier gravedad a 1 año	8644 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕○ MODERADO <small>a,b</small>	<b>RR 0.30</b> (0.25 a 0.37)	118 por 1000	<b>82 menos por 1000</b> (88 menos a 74 menos )
GEA-RV cualquier gravedad a 2 años	2280 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.36</b> (0.25 a 0.50)	103 por 1000	<b>66 menos por 1000</b> (78 menos a 52 menos )
GEA-RV con atención médica a 1 año	57134 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.07</b> (0.04 a 0.12)	7 por 1000	<b>6 menos por 1000</b> (6 menos a 6 menos )
GEA-RV con Hospitalización a 1 año	57134 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 0.04</b> (0.02 a 0.10)	5 por 1000	<b>5 menos por 1000</b> (5 menos a 4 menos )

## RotaTeq® comparado con Placebo para GEA-RV

**Paciente o población : GEA-RV**

**Configuración:**

**Intervención : RotaTeq® (RV5)**

**Comparación: Placebo**

Mortalidad cualquier causa	72654 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>RR 1.24</b> (0.69 a 2.22)	1 por 1000	<b>0 menos por 1000</b> (0 menos a 1 más )
Eventos adversos graves	70690 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕○ MODERADO a,b	<b>RR 0.92</b> (0.84 a 1.01)	26 por 1000	<b>2 menos por 1000</b> (4 menos a 0 menos )
Eventos adversos graves que requieren interrupción de vacunación	3885 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕○○ BAJA a,b,c	<b>RR 0.64</b> (0.17 a 2.45)	6 por 1000	<b>2 menos por 1000</b> (5 menos a 9 más )
Invaginación intestinal	73331 (9 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕○ MODERADO a,b	<b>RR 0.69</b> (0.35 a 1.38)	1 por 1000	<b>0 menos por 1000</b> (0 menos a 0 menos )

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**IC:** Intervalo de confianza ; **RR:** Riesgo relativo

### GRADE Working Group grades of evidence

**ALTA:** Alta seguridad de que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto

**MODERADA:** Moderada confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real se acerque a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**BAJA:** La confianza en la estimación del efecto es limitada: El efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**MUY BAJA:** Muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

### Explicaciones

a. No hay cegamiento o hay escasa información

b. No hay aleatorización o hay escasa información

c. Estudios diferentes muestran resultados de efecto distintos

## ANEXO 4. Extracción datos de Ensayos Clínicos Aleatorizados sobre Rotarix®

<b>Bernstein 1998 (105)</b>	<b>Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine</b>	
Año País	1998 EEUU	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidos: 42 Evaluables: 41	
Criterios de inclusión	Niños de 6 a 26 semanas	
Criterios de exclusión	Ninguno	
Intervención	Rotarix® a 21 participantes 2 dosis administradas con un intervalo de 6 a 10 semanas	
Comparación	Placebo a 21 participantes 1 pérdida de seguimiento por eventos adversos	
Seguimiento	Medidas de resultado al mes de la segunda dosis	
Variables y Outcomes Eficacia	Ninguna	
Variables y Outcomes Seguridad	Fiebre definida como una temperatura de más de 38°C por vía rectal en los lactantes Acontecimientos adversos graves Acontecimientos adversos que dan lugar a la interrupción de la intervención	
Costes	No informados	
Conclusiones	El anticuerpo neutralizante del rotavirus IgA y M37 es tan inmunogénico y seguro como otros candidatos a vacunas y garantiza la continuidad de la evaluación.	
Financiación/ Aspectos éticos	Estudio financiado por Virus Research Institute, Inc. No se informa sobre cuestiones éticas	
Comentarios	En este estudio no se evalúa efectividad	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Poco claro	No informado
Selección (Ocultación secuencia)	Poco claro	No informado
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Poco claro	No informado
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco claro	No informado
Desgaste (Resultados incompletos)	Poco claro	No informado
Información	Poco claro	No informado

<b>Bernstein 1999 ( 104 )</b>	<b>Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial.</b>	
Año País	1999 EEUU	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidos: 215 (Intervención: 108, Control: 107) Evaluables: 214 Edad 1ª dosis: 3 a 6 meses	
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños sanos de 10 a 16 semanas de edad en el momento de la 1ª dosis</li> </ul>	
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre</li> <li>• Parto prematuro</li> <li>• Conviviente con inmunodeprimido o embarazada</li> <li>• Menos de 36 semanas de gestación</li> <li>• Participante en otro ECA</li> <li>• Sin teléfono en el domicilio.</li> </ul>	
Intervención	Precursor de RIX4414 (RV1) 2 dosis separadas entre 6 y 10 semanas	
Comparación	Placebo 2 dosis separadas entre 6 y 10 semanas	
Seguimiento	2 años	
Variables y Outcomes Eficacia	GEA cualquier causa: Vómitos después de más de 1 hora tras la ingesta, diarrea con 3 deposiciones más de lo normal en 24 horas o ambas. GEA-RV grave GEA-RV Visitas a urgencias GEA-RV con hospitalización	
Variables y Outcomes Seguridad	Reactogenicidad: medida diaria de fiebre, diarrea, vómitos, número y consistencia de deposiciones durante 7 días tras la vacuna Mortalidad por cualquier causa	
Costes	No informados	
Conclusiones	Se necesitarán ensayos de mayor envergadura para confirmar la seguridad y la eficacia de esta vacuna, especialmente en los países menos desarrollados y contra otros serotipos de rotavirus.	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por Virus Research Institute, Inc. (Ahora Avant Immunotherapeutics Inc.) El protocolo de estudio y el consentimiento informado fueron aprobados por la junta de examen institucional de cada centro. Un padre o tutor de cada niño dio su consentimiento informado antes de que el niño se incluyera en el estudio. Las evaluaciones se realizaron en el marco de una solicitud de investigación de nuevos medicamentos con la FDA.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Bajo	Generación de secuencia por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Asignación centralizada
Realización (Cegamiento)	Poco claro	No detalla cómo se realiza el doble ciego

<b>Bernstein 1999 ( 104 )</b>	<b>Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial.</b>	
participantes/ investigadores)		
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco claro	No detalla cómo se realiza el doble ciego
Desgaste (Resultados incompletos)	Bajo	Análisis por intención de tratar
Información	Bajo	Todos los resultados incluidos

<b>Dennehy 2005 (153)</b>	<b>Comparative Evaluation of Safety and Immunogenicity of Two Dosages of an Oral Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine.</b>	
Año País	2005 EEUU y Canadá	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidos: 529 (RV1x10 <sup>5.2</sup> : 212; RV1x10 <sup>6.4</sup> : 209; Control: 108) Evaluables: 479 1 a 3 meses de edad primera dosis	
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños sanos de 5 a 15 semanas en 1ª dosis</li> <li>• Retraso en la administración si fiebre mayor 38°C, GEA o antibióticos en 7 días previos</li> </ul>	
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parto prematuro (&lt; 36 semanas gestación)</li> <li>• Enfermedad crónica: gastrointestinal, inmunodeprimido.</li> <li>• Conviviente con embarazadas o inmunodeprimidos</li> </ul>	
Intervención	RV1 (RIX4414) 2ª dosis a 7 semanas	
Comparación	Placebo 2ª dosis a 7 semanas	
Seguimiento	10-12 meses	
Variables y Outcomes Eficacia	Reactogenicidad: Fiebre, agitación , irritabilidad, diarrea, vómitos, pérdida de apetito o tos/secreción nasal medidas durante 15 días tras vacunación	
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos graves Eventos adversos que requieren interrupción de tratamiento	
Costes	No informados	
Conclusiones	la vacuna VRH administradas simultáneamente con las vacunas infantiles de rutina a niños sanos de 5 a 15 semanas de edad fueron bien toleradas y fueron altamente inmunogénicas. No se estudia la eficacia de la vacuna, ni se detectaron eventos raros como la invaginación intestinal.	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por GlaxoSmithKline Biologicals	
Comentarios	No hay datos de efectividad	

<b>Dennehy 2005 (153)</b>	<b>Comparative Evaluation of Safety and Immunogenicity of Two Dosages of an Oral Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine.</b>	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Bajo	Generación secuencia por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Asignación central (2:2:1)
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Bajo	Cegamiento participantes y profesionales
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco claro	No hay información suficiente
Desgaste (Resultados incompletos)	Bajo	Datos perdidos similares en todos los grupos
Información	Poco Claro	No hay información suficiente

<b>GSK[041] 2007 (99)</b>	<b>A phase IIIb, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study to assess the immunogenicity, safety and reactogenicity of 2 doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants (6-12 weeks of age at first dose) previously uninfected with human rotavirus.</b>	
Año País	2007 Corea	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidos: 155 (RV1: 103; Control: 52) Evaluables: 151 1 a 3 meses edad 1ª dosis	
Criterios de inclusión	Niños a término, sanos entre 6 y 12 semanas de edad en el momento de 1ª dosis. Con historial de vacunación accesible	
Criterios de exclusión	GEA-RV previa confirmada	
Intervención	Rotarix® 1ª dosis a 2 meses y 2ª dosis a 4 meses de edad	
Comparación	Placebo 1ª dosis a 2 meses y 2ª dosis a 4 meses de edad	
Seguimiento	2 meses después de 2ª dosis	
Variables y Outcomes Eficacia	Reactogenicidad evaluada en los 15 días posteriores a la vacunación GEA-RV	
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos serios Eventos adversos que requieren interrupción del tratamiento	

<b>GSK[041] 2007 (99)</b>	<b>A phase IIIb, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study to assess the immunogenicity, safety and reactogenicity of 2 doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants (6-12 weeks of age at first dose) previously uninfected with human rotavirus.</b>	
	Abandonos Mortalidad por cualquier causa	
Costes	No informados	
Conclusiones	RV1 es inmunogénica en niños coreanos No hay diferencias en resultados de reactogenicidad o eventos adversos entre grupos.	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por GlaxoSmithKline Biologicals (NCT00134732)	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Bajo	Secuencia generada por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Asignación centralizada
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Bajo	Cegamiento de personal y participantes
Detección (Cegamiento evaluadores)	Bajo	Cegamiento de evaluadores
Desgaste (Resultados incompletos)	Bajo	4/103 pérdidas en grupo de intervención
Información	Bajo	Todos los resultados son informados

<b>Kawamura 2011 (107)</b>	<b>Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life.</b>	
Año País	2011 Japón	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidos: 765 (RV1: 508; Control: 257) Edad primera dosis 6 a 14 semanas	
Criterios de inclusión	Niños sanos a término de 6 a 14 semanas de edad	
Criterios de exclusión	Haber sido vacunados o tratados con medicamentos en los 30 días anteriores. Historial e uso experimental de vacuna de rotavirus Administración de inmunosupresores desde el nacimiento Participación en otro estudio clínico Cualquier condición clínica grave relevante Infección previa por rotavirus	

<b>Kawamura 2011 (107)</b>	<b>Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life.</b>	
Intervención	RIX4414 1ª dosis a 0 meses, 2ª dosis a 1 mes	
Comparación	Placebo 1ª dosis a 0 meses, 2ª dosis a 1 mes	
Seguimiento	2 años	
Variables y Outcomes Eficacia	GEA-RV que requiera intervención médica, desde 2 meses posteriores a la vacuna hasta los 2 años de edad GEA-RV grave	
Variables y Outcomes Seguridad	Cualquier síntoma: tos, diarrea, fiebre, irritabilidad, pérdida de apetito y vómitos. Durante los 8 días siguientes a la administración de la vacuna Eventos adversos que impliquen cese del tratamiento Eventos adversos serios incluida invaginación intestinal Eventos adversos fatales Abandonos	
Costes	No informados	
Conclusiones	Estos datos apoyan la vacunación como herramienta principal para reducir la hospitalización por GEA-RV y las visitas médicas relacionadas con las GEA. Se espera que la introducción de la vacuna en el programa de inmunización en Japón sea beneficiosa para reducir la carga de la enfermedad del rotavirus en los bebés japoneses	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por GlaxoSmithKline (NCT00480324) El protocolo de estudio, la enmienda y el consentimiento informado fueron revisados y aprobados por el comité de ética antes de iniciar el estudio. El estudio se llevó a cabo siguiendo las buenas prácticas clínicas, incluida la Declaración de Helsinki. Se recabó la aprobación ética de la Junta de Revisión Institucional de cada centro de estudio	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Bajo	Generación de secuencia por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Asignación centralizada
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Bajo	Cegamiento de pacientes y profesionales
Detección (Cegamiento evaluadores)	Bajo	Cegamiento de evaluadores
Desgaste (Resultados incompletos)	Bajo	Pérdidas similares en los grupos
Información	Bajo	Se informa de todos los resultados publicados en protocolo

<b>Kim 2012 (101)</b>	<b>Immunogenicity, reactogenicity and safety of a human rotavirus vaccine (RIX4414) in Korean infants: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, phase IV study.</b>
Año País	2012 Corea
Métodos	ECA
Participantes	Incluidos: 684 Evaluables: 642
Criterios de inclusión	Padres que el investigador considera que seguirán el protocolo Niños de edad entre 6 y 12 semanas para primera dosis Gestación entre 37 y 41 semanas
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administración de cualquier droga o vacuna en los 30 días previos</li> <li>• Administración crónica (definida como más de 14 días) de inmunosupresores u otros medicamentos modificadores de la inmunidad desde el nacimiento</li> <li>• Administración planificada o no de una vacuna no prevista por el protocolo de estudio dentro de los 30 días de la primera dosis de la vacuna</li> <li>• Historia clínicamente significativa de enfermedad gastrointestinal crónica incluyendo cualquier malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal u otra grave condición médica determinada por el investigador</li> <li>• Historial de enfermedad alérgica o reacciones que pueden agudizarse por la vacuna</li> <li>• Enfermedad aguda en el momento de la inscripción</li> <li>• Administración de inmunoglobulinas o cualquier producto sanguíneo, o ambos, desde el nacimiento o la administración planificada durante el período de estudio</li> <li>• GEA en los 7 días anteriores a la administración de la vacuna</li> <li>• Ocurrencia previa confirmada de GEA-RV</li> <li>• Vacunación previa contra el rotavirus</li> </ul>
Intervención	RV1 (RIX4414) 2 dosis a los 0, 1 ó 2 meses
Comparación	Placebo 2 dosis a los 0, 1 ó 2 meses
Seguimiento	1 mes después de 2ª dosis
Variables y Outcomes Eficacia	GEA-RV cualquier gravedad GEA cualquier causa y gravedad
Variables y Outcomes Seguridad	Mortalidad Eventos adversos serios Reactogenicidad: vómitos, diarrea o fiebre Eventos adversos que requieren interrupción del tratamiento Abandonos
Costes	No informados
Conclusiones	Dos dosis de RIX4414 eran inmunogénicas y bien toleradas en niños coreanos sanos.
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por GlaxoSmithKline Solo reportan los conflictos de interés
Sesgos	

<b>Kim 2012 (101)</b>		
<b>Immunogenicity, reactogenicity and safety of a human rotavirus vaccine (RIX4414) in Korean infants: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, phase IV study.</b>		
Selección (Generación secuencia)	Bajo	Sistema online de aleatorización y asignación
Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Sistema online de aleatorización y asignación
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Bajo	Hay cegamiento de personal y participantes
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco claro	No se especifica
Desgaste (Resultados incompletos)	Poco claro	Muchas pérdidas y abandonos
Información	Bajo	No detectado

<b>Omenaca 2012 (102)</b>	
<b>Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European infants: a randomized phase IIIb study.</b>	
Año País	2012 Francia, Portugal, Polonia y España
Métodos	ECA
Participantes	Incluidos: 1009 (RV1: 670, Control: 339)
Criterios de inclusión	6-12 semanas de edad en momento 1ª dosis Prematuros sanos 27-36 semanas gestación
Criterios de exclusión	Uso de droga o vacuna en los 30 días previos Historial de problemas gastrointestinales Cualquier condición de inmunodepresión o inmunodeficiencia Historia de enfermedad alérgica Defectos congénitos mayores o enfermedades crónicas graves
Intervención	RV1 2ª dosis a 1-2 meses de la primera
Comparación	Placebo 2ª dosis a 1-2 meses de la primera
Seguimiento	30 a 83 días después de 2ª dosis
Variables y Outcomes Eficacia	GEA cualquier causa GEA-RV
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos graves, incluyendo invaginación intestinal y eventos letales Reactogenicidad: diarrea, fiebre, vómitos, irritabilidad, pérdida de apetito.

<b>Omenaca 2012 (102)</b>	<b>Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European infants: a randomized phase IIIb study.</b>	
Costes	No informados	
Conclusiones	Los resultados de este estudio proporcionan datos de seguridad muy necesarios para la introducción de 2 dosis orales de la vacuna RIX4414 en niños prematuros en Europa. La vacuna fue bien tolerada e inmunogénica y puede ser recomendada para su uso en la prevención de la infección por rotavirus en esta población específica. Sin embargo, la vacuna RIX4414 debe administrarse a los bebés prematuros médicamente estables en el momento después del alta de la unidad neonatal.	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por GlaxoSmithKline El estudio se llevó a cabo siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki, y el protocolo fue aprobado por el comité de ética de los respectivos países y centros de estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres/tutores de los niños antes de iniciar cualquier procedimiento relacionado con el estudio.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Bajo	Secuencia generada por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Asignación centralizada
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Bajo	Cegamiento de pacientes y profesionales
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco claro	No se informa
Desgaste (Resultados incompletos)	Bajo	Datos perdidos similares en ambos grupos
Información	Bajo	Todos los resultados esperados están publicados

<b>Ruiz-Palacios 2006 (100)</b>	<b>Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis.</b>	
Año País	2006 y actualización en 2008 Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Rep. Dominicana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Perú, Venezuela y Finlandia	
Métodos	ECA	
Participantes	Seguridad Eficacia 2º año eficacia Incluidos: 63225 20169 Evaluables: 59308 17882 14615 RV1 31673 10159	

<b>Ruiz-Palacios 2006 (100)</b>	<b>Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis.</b>
	Control 31552 10010 Edad de 1 a 3 meses en primera dosis
Criterios de inclusión	Niños sanos De 6 a 12 semanas de edad Padres/cuidadores con capacidad y voluntad de cumplir con el protocolo
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El uso de cualquier producto de investigación o no registrado (droga o vacuna) que no sea la(s) vacuna(s) en estudio dentro de los 30 días anteriores a la primera dosis.</li> <li>• Administración crónica (definida como &gt; 14 días) de inmunosupresores u otras drogas modificadoras de la inmunidad desde el nacimiento.</li> <li>• Cualquier inmunosupresión confirmada o sospechada o inmunodeficiencia, incluyendo la infección por VIH.</li> <li>• Historial de enfermedad o reacción alérgica que pueden ser exacerbadas por cualquier componente de la vacuna.</li> <li>• La administración de inmunoglobulinas o productos sanguíneos o ambos desde el nacimiento o la administración prevista durante el período de estudio.</li> <li>• Cualquier historia de enfermedades gastrointestinales crónicas, incluyendo cualquier malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal o de otra condición médica grave según lo determine el investigador.</li> </ul>
Intervención	RV1 10 <sup>6.5</sup> 2 dosis en intervalos de 4 a 8 semanas
Comparación	Placebo 2 dosis en intervalos de 4 a 8 semanas
Seguimiento	1 y 2 años
Variables y Outcomes Eficacia	GEA grave, cualquier causa GEA cualquier causa GEA-RV GEA-RV grave GEA-RV con hospitalización
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos graves Mortalidad Hospitalización cualquier causa Reactogenicidad Abandonos Eventos adversos que requieren interrupción de vacunación
Costes	No informados
Conclusiones	Dos dosis orales de RIX4414 administradas en la primera infancia mostraron buenos beneficios de seguridad, fueron bien toleradas y proporcionaron una alta protección sostenida contra la GEA-RV grave causada por un cambio en las cepas de rotavirus circulantes durante los dos primeros años de vida, cuando la carga de la enfermedad es mayor. Se puede esperar que la inclusión de esta vacuna en los programas de inmunización pediátrica de rutina reduzca en gran medida la carga de la enfermedad del rotavirus en todo el mundo.
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por GlaxoSmithKline Biologicals El estudio fue aprobado por los comités de ética de investigación de todos los centros participantes y se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki y las directrices sobre buenas prácticas clínicas. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los

<b>Ruiz-Palacios 2006 (100)</b>		<b>Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis.</b>	
		padres o tutores antes de la entrada en el estudio. Los padres o tutores tuvieron que firmar un consentimiento informado complementario para continuar la participación durante el segundo año.	
Sesgos			
	Selección (Generación secuencia)	Bajo	Secuencia generada por ordenador
	Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Asignación mediante sistema centralizado
	Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Bajo	Cegamiento de participantes y profesionales
	Detección (Cegamiento evaluadores)	Bajo	
	Desgaste (Resultados incompletos)	Bajo	Informe completo sobre las pérdidas
Información	Alto	No se reportan casos de GEA de cualquier gravedad	

<b>Salinas 2005 (108)</b>		<b>Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants.</b>	
Año País	2005 Brasil, México y Venezuela		
Métodos	ECA		
Participantes	Incluidos: 2155 (RV1: 1618 y Control: 537) Evaluables: 2004		
Criterios de inclusión	Niños sanos nacidos entre la semana 36 y la 42 de gestación Peso al nacer mayor de 2kg Sin problemas de salud evidentes según lo establecido por la historia médica y el examen clínico antes de entrar en el estudio		
Criterios de exclusión	Aparición previa confirmada de GEA-RV. Vacunación previa o antecedentes de difteria, tétanos, tosferina, poliomielititis y/o vacuna contra el h. Influenzae tipo b (HiB). Cualquier historia clínicamente significativa de enfermedad gastrointestinal crónica, incluyendo cualquier malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal Uso de antibióticos dentro de los 7 días anteriores a la 1ª dosis Inmunocomprometidos o en contacto con inmunodeprimidos o mujer embarazada.		

<b>Salinas 2005 (108)</b>	<b>Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants.</b>	
Intervención	RV1 10 <sup>4.7</sup> 538 10 <sup>5.2</sup> 540 10 <sup>5.8</sup> 540 Segunda dosis a los 2 meses	
Comparación	Placebo Segunda dosis a los 2 meses	
Seguimiento	2 años	
Variables y Outcomes Eficacia	GEA cualquier causa GEA cualquier causa grave GEA-RV GEA-RV grave GEA-RV con hospitalización Ingresos hospitalarios por cualquier causa	
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos graves Reactogenicidad Mortalidad	
Costes	No informados	
Conclusiones	La vacuna RIX4414 es altamente efectiva en la prevención de la GEA-RV y las hospitalizaciones relacionadas. Si se integra en los programas de inmunización infantil de rutina, la RIX4414 puede repercutir en la reducción de la carga global de la enfermedad por rotavirus	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por GlaxoSmithKline Biologicals El estudio fue aprobado por el comité de ética de cada centro de estudio y se llevó a cabo de acuerdo con la versión de octubre de 1996 de la Declaración de Helsinki.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Bajo	Generación de secuencia por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Asignación centralizada
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Bajo	Cegamiento profesionales y participantes
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco claro	No se informa
Desgaste (Resultados incompletos)	Bajo	Perdidas similares en ambos grupos
Información	Alto	No se informa de todas las variables de resultado

<b>Vesikari 2004a (103)</b>	<b>Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants.</b>
Año País	2004 Finlandia
Métodos	ECA
Participantes	Incluidos: 192 (RV1: 128, Control: 64) Evaluables: 178
Criterios de inclusión	Niños sanos de 6 a 12 semanas de edad Gestación de 36 a 42 semanas Libre de problemas de salud evidentes según lo establecido por la historia médica y el examen clínico antes de entrar en el estudio
Criterios de exclusión	Participar en cualquier otro ensayo clínico Enfermedad aguda Historial de reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna Historial de enfermedad gastrointestinal crónica u otra condición médica grave Haber sido sometido a una terapia inmunosupresora Haber recibido antibióticos dentro de los 14 días anteriores a la vacuna y durante los primeros 7 días después de la administración de la vacuna Cualquier confirmación o sospecha de inmunosupresión o inmunodeficiencia, haber recibido alguna terapia de inmunoglobulina o productos sanguíneos antes de comenzar o durante el ensayo Patrón anormal de heces o contacto doméstico con un inmunodeprimido o mujer embarazada Aparición previa confirmada de GEA-RV
Intervención	RIX4414 (RV1) 10 <sup>4.1</sup> PFU; 32 participantes 10 <sup>4.7</sup> PFU; 64 participantes 10 <sup>5.8</sup> PFU; 32 participantes 2ª dosis a los 2 meses
Comparación	Placebo: 64 participantes 2ª dosis a los 2 meses
Seguimiento	De 8 a 30 días después de cada dosis
Variables y Outcomes Eficacia	Abandonos
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos que requieren interrupción de la vacunación Eventos adversos graves Reactogenicidad Mortalidad
Costes	No informados
Conclusiones	La vacuna HRV de la cepa RIX4414 es virtualmente no reactogénica y, en títulos altos, altamente inmunogénica en niños susceptibles
Financiación/ Aspectos éticos	GlaxoSmithKline Biologicals Estudio de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas de la Declaración de Helsinki. Protocolo de estudio aprobado por el comité de ética de Finlandia. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres/tutores de los sujetos antes de entrar en el estudio.
Comentarios	Es una publicación de 3 estudios uno de la efectividad en adultos, otro en niños previamente infectados por rotavirus y el tercero sobre la efectividad y

<b>Vesikari 2004a (103)</b>	<b>Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants.</b>	
	seguridad en niños que no han sufrido GEA-RV previa, este último es el que cumple los criterios de inclusión en nuestra RS.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Bajo	Secuencia generada por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Asignación cegada
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Poco claro	Cegamiento de participantes y profesionales
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco claro	No definido
Desgaste (Resultados incompletos)	Bajo	Perdidas similares y explicadas
Información	Bajo	Todas las variables están publicadas

<b>Vesikari 2004b (27)</b>	<b>Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants.</b>	
Año País	2004 Finlandia	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidos: 405 Evaluables: 372	
Criterios de inclusión	Niños sanos de 6 a 12 semanas de edad para 1ª dosis Gestación de 36 a 42 semanas Libre de problemas de salud evidentes según lo establecido por la historia médica y el examen clínico antes de entrar en el estudio	
Criterios de exclusión	Parto prematuro La vacunación se retrasó si había fiebre (temperatura rectal > 38 °C) Tener gastroenteritis dentro de los 7 días anteriores	
Intervención	RV1 RIX4414: 10 <sup>4.7</sup> PFU: 270 participantes 2 dosis administradas con 2 meses de diferencia No se permitió la alimentación durante una hora antes de la administración de la vacuna.	
Comparación	Placebo: 135 participantes 2 dosis administradas con 2 meses de diferencia No se permitió la alimentación durante una hora antes de la administración de la vacuna.	

<b>Vesikari 2004b (27)</b>	<b>Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants.</b>	
Seguimiento	1 y 2 años	
Variables y Outcomes Eficacia	GEA-RV GEA cualquier causa GEA-RV grave GEA-RV con hospitalización Abandonos	
Variables y Outcomes Seguridad	Reactogenicidad Eventos adversos que requieren interrupción de la vacunación Eventos adversos graves Mortalidad	
Costes	No informados	
Conclusiones	La cepa RIX4414 de la vacuna contra el rotavirus humano G1 fue bien tolerada, inmunogénica y eficaz en los niños contra la GEA-RV durante un período de 2 años. Para aumentar aún más la "toma" y la eficacia de la vacuna, se podría considerar una dosis más alta de esta vacuna para futuros ensayos de eficacia.	
Financiación/ Aspectos éticos	GlaxoSmithKline Biologicals El estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Ética de Finlandia. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores de los niños elegibles antes de incluirlos.	
Sejos		
Selección (Generación secuencia)	Bajo	Generación secuencia por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Asignación enmascarada para profesionales
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Bajo	Cegamiento de pacientes y profesionales
Detección (Cegamiento evaluadores)	Bajo	Cegamiento de evaluadores
Desgaste (Resultados incompletos)	Bajo	Perdidas similares y en los grupos y hay explicación de motivos
Información	Bajo	Se informa de todas las variables de resultado previstas

<b>Vesikari 2007a (110)</b>	<b>Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study.</b>	
Año País	2007 Europa: Republica Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Italia y España	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidos: 3994 Evaluables: 3848	
Criterios de inclusión	Niños sanos de 6 a 14 semanas Más de 2Kg de peso al nacer	
Criterios de exclusión	Enfermedad aguda en el momento de la inclusión en el estudio. Historial de administración crónica de inmunosupresores desde el nacimiento. Recibir cualquier vacuna o tratamiento prohibido por el protocolo. Tener cualquier trastorno o enfermedad excluida por el protocolo.	
Intervención	RV1 RIX4414 10 <sup>6.5</sup> PFU: 2646 participantes 2ª dosis a 1 ó 2 meses de la primera	
Comparación	Placebo: 1348 participantes 2ª dosis a 1 ó 2 meses de la primera	
Seguimiento	1 y 2 años, en Finlandia también 3 años	
Variables y Outcomes Eficacia	GEA cualquier causa GEA-RV GEA-RV grave GEA cualquier causa grave Visitas a urgencias Hospitalización cualquier causa GEA-RV con hospitalización GEA-RV que requiere atención médica	
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos graves Reactogenicidad	
Costes	No informados	
Conclusiones	2 dosis de RIX4414 co-administradas con vacunas infantiles proporcionaron una alta protección contra cualquier GEA-RV, con una reducción general de admisiones por GEA durante dos temporadas epidémicas de rotavirus consecutivas.	
Financiación/ Aspectos éticos	GlaxoSmithKline Biologicals El protocolo, las enmiendas y los formularios de consentimiento fueron revisados y aprobados por el comité de ética independiente de cada centro y país. El estudio se realizó de acuerdo con las directrices de buenas prácticas clínicas y la versión de 1996 de la Declaración de Helsinki.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Bajo	Generación secuencia por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Asignación centralizada por ordenador

<b>Vesikari 2007a (110)</b>	<b>Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study.</b>	
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Bajo	Cegamiento de participantes y profesionales
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco claro	No se informa
Desgaste (Resultados incompletos)	Bajo	Método apropiado de imputación de datos perdidos
Información	Poco claro	No se recogen datos de GEA por cualquier causa o gravedad

<b>Vesikari 2011 (109)</b>	<b>Immunogenicity, reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine RIX4414 oral suspension (liquid formulation) in Finnish infants.</b>	
Año País	2011 Finlandia	
Métodos	ECA	
Participantes	Efectividad: 240	
Criterios de inclusión	Niños sanos de 6 a 10 semanas Más de 2Kg de peso al nacer	
Criterios de exclusión	Cualquier otro medicamento o vacuna en investigación 30 días antes de la administración de la primera dosis de la vacuna en estudio Historia de la alergia GEA-RV Los bebés con enfermedades agudas en el momento de la inscripción no podían recibir la vacuna hasta que la condición se resolviera	
Intervención	RV1 RIX4414 líquida 1,5ml: 100 participantes RIX4414 liofilizada 1ml: 100 participantes 2 dosis orales al mes 0 y 1 (intervalo de tiempo mínimo entre las dosis: 14 días)	
Comparación	Placebo líquido: 25 participantes Placebo liofilizado: 25 participantes 2 dosis orales al mes 0 y 1 (intervalo de tiempo mínimo entre las dosis: 14 días)	
Seguimiento	2 meses	
Variables y Outcomes Eficacia	GEA-RV GEA cualquier causa	
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos graves Eventos adversos que implican interrupción de vacunación Reactogenicidad Abandonos Mortalidad	

<b>Vesikari 2011 (109)</b>	<b>Immunogenicity, reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine RIX4414 oral suspension (liquid formulation) in Finnish infants.</b>	
Costes	No informados	
Conclusiones	La formulación líquida de la vacuna contra el rotavirus permite una mayor flexibilidad en el suministro y reduce los costos logísticos.	
Financiación/ Aspectos éticos	GlaxoSmithKline Biologicals Los estudios se realizaron siguiendo las directrices de las buenas prácticas clínicas y la versión de 1996 de la Declaración de Helsinki. Cada estudio fue aprobado por el Comité de Ética del distrito hospitalario de Pirkanmaa. Los padres/tutores de los niños dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Bajo	Generación secuencia por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Bajo	Asignación enmascarada para profesionales
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Bajo	Cegamiento de participantes y profesionales
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco claro	No se informa
Desgaste (Resultados incompletos)	Bajo	Desgaste equilibrado entre los grupos de estudio con razones de abandono/exclusión reportadas
Información	Bajo	Todos los resultados pre-publicados comunicados

## ANEXO 5. Extracción datos de Ensayos Clínicos Aleatorizados sobre RotaTeq®

<b>Block 2007 (111)</b>	<b>Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine at the End of Shelf Life</b>	
Año País	2007 UE/EEUU (3 centros en Finlandia y 27 centros en EEUU)	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidos: 1312 Evaluables: 1200	
Criterios de inclusión	Niños sanos, con edades entre 6-12 semanas, Sin historial de enfermedades congénitas abdominales, invaginación, enfermedad gastrointestinal o cirugía abdominal. No deterioro función inmunológica. No haber recibido vacuna de rotavirus, sin fiebre, sin historial de infección por rotavirus, sin recibir tratamiento con corticosteroides dos semanas antes de la vacunación, no haber recibido transfusión, incluyendo inmunoglobulinas, no haber recibido vacuna poliovirus 42 días antes de la vacunación con rotavirus.	
Criterios de exclusión	No cumplir los criterios de inclusión	
Intervención	Grupo vacuna WC3 (RV5): 1,1x10 <sup>7</sup> . 651 participantes Grupo placebo: 661 participantes Esquema vacunación: 3 dosis administradas con intervalos de 4 a 10 semanas	
Comparación	Placebo	
Seguimiento	42 días para seguridad 1 año para eficacia	
Variables y Outcomes Eficacia	Casos de GEA-RV Casos de GEA-RV grave Seroconversión	
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos graves: casos de invaginación, mortalidad, otros Reactogenicidad	
Costes	No informados	
Conclusiones	La vacuna RV5 (WC3) fue muy eficaz contra la GEA-RV grave incluso al final de su determinación de vida útil. Además, la vacuna era inmunogénica y generalmente bien tolerada.	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por Merck & Co.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Riesgo bajo	Los niños inscritos fueron asignados al azar 1:1 Secuencia de aleatorización generada por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Riesgo bajo	Contenedores secuenciales idénticos

<b>Block 2007 (111)</b>		<b>Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine at the End of Shelf Life</b>	
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Riesgo bajo	Los autores afirman que el "ECA está cegado al investigador, padre o tutor y patrocinador"	
Detección (Cegamiento evaluadores)	Riesgo bajo		
Desgaste (Resultados incompletos)	Riesgo bajo	Los datos que faltan están equilibrados entre los grupos	
Información	Riesgo alto	No se han incluido episodios de gastroenteritis	

<b>Ciarlet 2009 (112)</b>		<b>Concomitant Use of the 3-Dose Oral Pentavalent Rotavirus Vaccine With a 3-Dose Primary Vaccination Course of a Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio-Haemophilus influenzae Type b Vaccine</b>	
Año País	2009 UE (26 centros en Alemania, Austria y Bélgica)		
Métodos	ECA		
Participantes	Incluidos: 403 Evaluables: 403		
Criterios de inclusión	Niños sanos, de 6 a 12 semanas de edad, madres negativas para el antígeno de superficie de la hepatitis B, sin antecedentes conocidos de trastornos abdominales congénitos, invaginación o cirugía abdominal, sin deterioro de la función inmunológica, sin antecedentes de convulsiones con o sin fiebre, sin hipersensibilidad conocida a ningún componente de la vacuna contra el rotavirus o el INFANRIX hexa, no haber recibido previamente vacuna rotavirus, DTaP, DTP, H. influenzae tipo b, Hepatitis B, vacuna antipoliomielítica inyectable o vacuna antipoliomielítica oral durante el curso del estudio, dentro de los 42 días anteriores a la primera dosis de RV5 o antes de la extracción final de sangre (42 días después de la dosis 3), sin fiebre, Sin antecedentes de infección por rotavirus conocida, diarrea crónica o retraso en el desarrollo, sin pruebas clínicas de enfermedad gastrointestinal activa, sin recibir tratamiento con corticosteroides en las dos semanas anteriores a la vacunación, no haber recibido una transfusión de sangre o productos sanguíneos, incluida la inmunoglobulina.		
Criterios de exclusión	No cumplir los criterios de inclusión		
Intervención	Grupo WC3 (RV5) más Infarix hexa: 2 ml y 3 dosis administradas en intervalos de 4 a 6 semanas. 201 participantes		
Comparación	Grupo placebo más Infarix hexa: 2 ml y 3 dosis administradas en intervalos de 4 a 6 semanas. 202 participantes.		
Seguimiento	42 días desde la última dosis		

<b>Ciarlet 2009 (112)</b>	<b>Concomitant Use of the 3-Dose Oral Pentavalent Rotavirus Vaccine With a 3-Dose Primary Vaccination Course of a Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio-Haemophilus influenzae Type b Vaccine</b>	
Variables y Outcomes Eficacia	No se miden variables de eficacia	
Variables y Outcomes Seguridad	Reactogenicidad Eventos adversos serios Todas las causas de mortalidad Eventos adversos que dan lugar a la suspensión de la vacuna	
Costes	No informado	
Conclusiones	Los resultados indican que la administración concomitante de la vacuna pentavalente contra el rotavirus con la vacuna hexavalente fue bien tolerada y las respuestas inmunes a los antígenos de la vacuna hexavalente no fueron inferiores cuando se compararon con las del grupo de control. Además, la vacuna pentavalente fue inmunogénica cuando se administró de forma concomitante con la vacuna hexavalente.	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por Merck & Co.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Riesgo bajo	Secuencia generada por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Riesgo bajo	Se generaron números de asignación para los participantes, los investigadores, los adultos y los padres/tutores de los niños fueron cegados durante todo el ensayo
Realización (Cegamiento participantes/investigadores)	Riesgo bajo	El RV5 era visiblemente indistinguible del placebo, los investigadores, los padres/tutores y el personal del estudio (interno y externo) fueron cegados durante el ensayo
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco claro	
Desgaste (Resultados incompletos)		Los autores indican que "En ambos grupos de tratamiento (RV5+Hexavalente y Placebo+Hexavalente), 784% de los bebés reportaron 1 o más eventos adversos dentro de los 14 días después de la vacunación. Un sujeto interrumpió en el grupo de uso concomitante debido a dolor abdominal (considerado no grave
Información	Riesgo alto	No se informaron todos los outcomes pre-especificados

<b>Clark 2003 (113)</b>	<b>Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation</b>	
Año País	2003 EEUU	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidos: 731 Evaluables: 681 Rango de edad: 1 a 3 meses (al inicio) y 3 a 6 meses (al final)	
Criterios de inclusión	Niños sanos de 2 a 4 meses de edad	
Criterios de exclusión	Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna, deterioro inmunológico, administración previa de la vacuna, fiebre, historial de diarrea crónica, enfermedad gastrointestinal, administración reciente de la vacuna oral contra la polio o transfusión	
Intervención	Grupo WC3 (RV5): 10 <sup>7</sup> UFP. 581 participantes Grupo placebo: 150 participante Esquema: 3 dosis administrada cada 52-56 días	
Comparación	placebo	
Seguimiento	1 año	
VARIABLES Y OUTCOMES Eficacia	Medidas de inmunogenicidad Eliminación del virus Seroconversión	
VARIABLES Y OUTCOMES Seguridad	Reactogenicidad GEA-RV GEA-RV grave Eventos adversos graves: muerte, eventos con riesgo para la vida, eventos que necesitaran hospitalización, discapacidad persistente o que prolongó la hospitalización y otros eventos médicos importantes Abandonos	
Costes	No informados	
Conclusiones	La vacuna humano-bovino recombinante contra el rotavirus con un nuevo tampón/estabilizante fue generalmente bien tolerada. La inmunogenicidad fue generalmente similar a la del grupo con vacuna sin tampón/estabilizante prefijado. No se notificaron casos de invaginación, pero el pequeño tamaño de la muestra impidió llegar a una conclusión definitiva.	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por Merck & Co.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Poco claro	No explica generación de secuencia de aleatorización
Selección (Ocultación secuencia)	Poco claro	No explica ocultación de secuencia de aleatorización
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Riesgo bajo	Los padres y el personal fueron cegados a la recepción de vacuna o placebo

<b>Clark 2003 (113)</b>	<b>Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation</b>	
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco claro	No se aclara el cegamiento de evaluadores
Desgaste (Resultados incompletos)	Poco claro	No se informó suficientemente sobre los abandonos o exclusiones
Información	Riesgo alto	No se informaron todos los outcomes pre-especificados
Otros	Riesgo alto	Los datos de eficacia reportados eran escasos

<b>Clark 2004 (114)</b>	<b>Safety, Efficacy, and Immunogenicity of a Live, Quadrivalent Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Infants</b>	
Año País	2004 EEUU	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidos: 439 Evaluables: 416 Rango de edad: 1 a 3 meses (en el inicio) y 3 a 6 meses (en el final del estudio)	
Criterios de inclusión	Niños sanos de 2-6 meses de edad	
Criterios de exclusión	Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, deterioro inmunológico, administración previa de la vacuna del rotavirus, fiebre, historia de diarrea crónica, enfermedad gastrointestinal, haber recibido otra vacuna en los 14 días previos	
Intervención	Grupo WC3 (RV5): 10 <sup>7</sup> , 218 participantes Esquema: 3 dosis en un intervalo de 6-8 semanas	
Comparación	Placebo Esquema: 3 dosis en un intervalo de 6-8 semanas	
Seguimiento	1 año	
Variables y Outcomes Eficacia	GEA-RV GEA-RV grave Medidas de inmunogenicidad Seroconversión Pérdidas de seguimiento durante un año	
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos graves: muerte, eventos con riesgo para la vida, eventos que necesitaran hospitalización, discapacidad persistente o que prolongó la hospitalización y otros eventos médicos importantes, incluidas invaginaciones Reactogenicidad Eventos adversos que requirieron la suspensión de la vacuna	
Costes	No informados	

<b>Clark 2004 (114)</b>	<b>Safety, Efficacy, and Immunogenicity of a Live, Quadrivalent Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Infants</b>	
Conclusiones	La vacuna cuadrivalente contra el rotavirus fue generalmente bien tolerada, inmunogénica y altamente eficaz contra la gastroenteritis por rotavirus.	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por Merck & Co.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Poco claro	Los autores solo indicaba que los niños que cumplían los criterios de inclusión eran asignados aleatoriamente en un ratio 1:1. No se explica la generación de secuencia de aleatorización
Selección (Ocultación secuencia)	Poco claro	No se informa sobre el método de ocultación de la secuencia
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Riesgo bajo	Los viales de vacuna y placebo eran indistinguibles. El placebo era idéntico a la vacuna excepto que no contenía el rotavirus. Los investigadores, personal del estudio y padres/ tutores estaban cegados
Detección (Cegamiento evaluadores)	Bajo	
Desgaste (Resultados incompletos)	Poco claro	Información sobre desgaste o exclusiones insuficiente
Información	Riesgo Alto	Algunos resultados estaban incompletos

<b>Iwata 2013 (116)</b>	<b>Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial</b>	
Año País	2013 Japón	
Métodos	ECA	
Participantes	762 participantes en un rango de edad entre 6-12 semanas	
Criterios de inclusión	Niños sanos	
Criterios de exclusión	Historial de GEA-RV previa, niños que estén participando en otro estudio	
Intervención	Vacuna rotavirus vivo, oral, pentavalente. 381 participantes Esquema: 3 dosis cada 28-70 días, con 14 días de seguimiento tras cada vacunación y seguimiento de episodios de GEA hasta el final del estudio.	
Comparación	Placebo no especificado. 381 participantes	
Seguimiento	25 meses	
Variables y Outcomes Eficacia	Eficacia contra GEA-RV de cualquier grado, al menos 14 días después de la 3 dosis de vacunación Eficacia contra GEA-RV de moderada a grave o grave, al menos 14 días	

<b>Iwata 2013 (116)</b>	<b>Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial</b>	
	después de la tercera vacunación Perdidas de seguimiento	
Variables y Outcomes Seguridad	Evento adverso serio, incluida la invaginación Reactogenicidad Eventos adversos que requieren abandonar la vacunación	
Costes	No informado	
Conclusiones	Los resultados indican que vacuna pentavalente del rotavirus es generalmente segura y bien tolerada en los niños japoneses. Estos resultados son comparables a los observados en estudios clínicos realizados en otros países desarrollados. La introducción de la vacuna en el Japón puede reducir la carga de la enfermedad y los costos de atención de la salud asociados.	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por Merck Sharp & Dohme Corp.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Riesgo bajo	Se asignó un número de secuencia y el participantes fue aleatorizado en el grupo que recibía RV5 o placebo con un ratio 1:1 de acuerdo a un código de aleatorización generado por ordenados
Selección (Ocultación secuencia)	Riesgo bajo	Los números
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Riesgo bajo	La vacuna y el placebo eran indistinguibles. Los investigadores, personal de estudio y padres/tutores fueron cegados
Detección (Cegamiento evaluadores)		
Desgaste (Resultados incompletos)	Riesgo bajo	Los abandonos/excluidos fueron balanceados entre los dos grupos
Información	Poco claro	Información insuficiente

<b>Kim 2008 (117)</b>	<b>IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF A PENTAVALENT HUMAN-BOVINE (WC3) REASSORTANT ROTAVIRUS VACCINE IN HEALTHY INFANTS IN KOREA</b>	
Año País	2008 Corea del sur (8 centros)	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidas: 178 Evaluados: 171 Rango de edad: 1 a 3 meses (al comienzo del estudio) y 3-6 meses (al final del estudio)	

<b>Kim 2008 (117)</b>	<b>IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF A PENTAVALENT HUMAN-BOVINE (WC3) REASSORTANT ROTAVIRUS VACCINE IN HEALTHY INFANTS IN KOREA</b>	
Criterios de inclusión	Niños sanos de 6-12 semanas de edad	
Criterios de exclusión	Historial de enfermedad abdominal congénita, invaginación o cirugía abdominal, deterioro inmunológico, hipersensibilidad a algunos de los componentes de la vacuna, haber recibido previamente la vacuna, fiebre, historial de infección por rotavirus, diarrea crónica, enfermedad gastrointestinal, administración de corticosteroides 2 semanas antes de la vacunación, transfusión, incluidas vacunas.	
Intervención	Grupo WC3 (RV5): 6,9 a 8,6 x 10 <sup>7</sup> UFP. 115 participantes. Esquema: 3 dosis administradas cada 4-10 semana	
Comparación	Grupo placebo: 63 participantes	
Seguimiento		
Variables y Outcomes Eficacia	Seroconversión	
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos graves medidas durante 42 días. No definidos Reactogenicidad: medido durante 14 días. Eventos adversos que impliquen el abandono de la vacuna	
Costes	No informado	
Conclusiones	Los resultados confirman que la vacuna del rotavirus pentavalente WC3 es bien tolerada e inmunogénica en niños sanos en Corea.	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por Merck & Co.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Riesgo bajo	Secuencia generada por ordenador 2:1
Selección (Ocultación secuencia)	Riesgo bajo	
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Riesgo bajo	Investigadores, personal del estudio y padres/tutores fueron cegados
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco Claro	
Desgaste (Resultados incompletos)	Riesgo alto	Razones relacionadas con los outcomes
Información	Riesgo alto	Outcome esperados no incluidos

<b>Merck [009] 2005 (115)</b>	<b>Comparison of the Immunogenicity and Safety of Three Consistency Lots of V260 in Healthy Infants</b>	
Año País	2005 EEUU (10 centros)	
Métodos	ECA	
Participantes	Incluidos: 793 Evaluados: 706	
Criterios de inclusión	Niños sanos de 6 a 12 semanas de edad	
Criterios de exclusión	Historial de enfermedad abdominal congénita, invaginación o cirugía abdominal, deterioro de la función inmunológica, hipersensibilidad a algún componente de la vacuna del rotavirus, vacunación previa con vacuna del rotavirus, fiebre, infección previa de rotavirus, diarrea crónica, enfermedad gastrointestinal activa, tratamiento con corticosteroides 2 semanas antes de la vacunación o 2 semanas después de la vacunación o transfusión de sangre u productos sanguíneos.	
Intervención	Grupo WC3 (RV5): 2 ml (10.7 UFP), 3 dosis en intervalos de 4 a 10 semanas. 680 participantes Grupo Placebo: 3 dosis administradas en intervalos de 28-70 días. 113 participantes	
Comparación	Placebo	
Seguimiento	42 días tras la vacunación	
VARIABLES Y OUTCOMES Eficacia		
VARIABLES Y OUTCOMES Seguridad	Reactogenicidad Perdidas de seguimiento Eventos adversos que requieren suspensión de la vacuna (medido durante 42 días) Eventos adversos graves: medidos durante 42 días, incluido invaginación. Número de muertes	
Costes	No informado	
Conclusiones	No informadas	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por Merck & Co.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Riesgo bajo	Secuencia generada por ordenador a 1 de 4 grupos de tratamiento. El esquema de aleatorización fue 2:2:2:1 con un factor de bloque de 14. Los participantes recibieron 1 de 3 lotes de vacuna RV5 o placebo
Selección (Ocultación secuencia)	Riesgo bajo	El número de asignación fue generado para cada participante. Los investigadores, adultos y padres/tutores de los niños estaban cegados
Realización (Cegamiento participantes/investigadores)	Riesgo bajo	El placebo era indistinguible de la vacuna. Investigadores, personal del estudio y padres/tutores estaban cegados

<b>Merck [009] 2005 (115)</b>		<b>Comparison of the Immunogenicity and Safety of Three Consistency Lots of V260 in Healthy Infants</b>	
Detección (Cegamiento evaluadores)	Riesgo alto	Doble cegamiento de investigadores y participantes.	
Desgaste (Resultados incompletos)	Poco claro	Información insuficiente	
Información	Poco claro	Información insuficiente	

<b>Vesikari 2006a (34)</b>		<b>Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants</b>	
Año País	2006 Finlandia		
Métodos	ECA		
Participantes	Incluidos: 1946 Evaluados: 1496 (tras dos años) La edad de los participantes al inicio del estudio era de 3 a 6 meses y al final del estudio fue de más de 6 meses.		
Criterios de inclusión	Niños sanos entre 2 y 8 meses de edad		
Criterios de exclusión	No descritos		
Intervención	Grupos vacuna rotavirus Grupo RV5 1.1: G1-4, P1A (2,69 x 10 <sup>7</sup> , 7,92 x 10 <sup>6</sup> , 2,41 x 10 <sup>6</sup> ), 3 dosis administradas cada 4-8 semanas: 1027 participantes Grupo RV5 1.2: G1-4 (2,69 x 10 <sup>7</sup> ), 3 dosis administradas cada 4-8 semanas (270 participantes) Grupo RV5 1.3: P1A (9,24 x 10 <sup>7</sup> ), 3 dosis administradas cada 4-8 semanas (327 participantes) Se excluyeron del análisis los dos brazos que tratan con diferentes serotipos de G o P y se comparó un solo brazo con el placebo.		
Comparación	Grupo placebo: 3 dosis administradas cada 4-8 semanas (322participantes)		
Seguimiento	1 a 3 estaciones de rotavirus (1 a 3 años)		
Variables y Outcomes Eficacia	GEA-RV: se requería definición de caso. (1) ≥3 heces acuosas o más blandas de lo normal en un período de 24 horas o vómitos forzados, o ambos; y (2) detección de antígenos de rotavirus por EIA. En el análisis primario de eficacia se consideraron positivos los episodios solo cuando eran causados por rotavirus de tipo salvaje con un serotipo G de la vacuna (G1, G2, G3 o G4) confirmado por PCR que se producía al menos 14 días después de la tercera dosis de la vacuna; se midió de 1 a 3 años GEA-RV grave: se utilizó un sistema de puntuación clínica basado en la intensidad y duración de los síntomas de fiebre, vómitos, diarrea y cambios de comportamiento para clasificar la gravedad de la gastroenteritis, utilizando una escala de gravedad de 24 puntos en la que se designó una puntuación de 1 a 8 como leve, > 8 como moderada y grave y > 16 como grave; se midió de 1 a 3 años. Seroconversión		

<b>Vesikari 2006a (34)</b>	<b>Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants</b>	
Variables y Outcomes Seguridad	Reactogenicidad: seguimiento de 42 días tras cada dosis de vacuna o placebo. Los padres/tutores completaban una tarjeta diaria con los eventos adversos. Eventos adversos graves: no definidos. Todas las causas de muerte	
Costes	No informado	
Conclusiones	Los hallazgos indican que una composición pentavalente de la vacuna de rotavirus reordenada humano-bovina (WC3) muestra una potencia similar a la vacuna pentavalente de potencia media (aproximadamente $8 \times 10^6$ UPF/dosis), e induce una respuesta inmunológica robusta y bien tolerada. Las composiciones pentavalente y cuadrivalente fueron comparablemente bien toleradas, lo que indica que el P1A no aumentó las reacciones adversas.	
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por Merck & Co.	
Comentarios	En total, se inscribieron 1946 niños (1300 en el primer año y 646 en el segundo año del estudio) en el estudio y recibió al menos la primera dosis de 1 de las 5 vacunas activas o un placebo. En general, 1813 (93,2%) participantes recibieron 3 dosis y se les dio seguimiento durante $\geq 42$ días después de la dosis final. 1800 los participantes (92,5%) fueron seguidos durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación; 1740 participantes (89,4%) fueron seguidos a través de una segunda temporada de rotavirus. De los 1300 participantes inscritos en el primer año, 880 (67,7%) fueron seguidos por una tercera temporada de rotavirus.	
Sesgos		
Selección (Generación secuencia)	Riesgo bajo	Secuencia generada por ordenador
Selección (Ocultación secuencia)	Riesgo bajo	La secuencia fue generada para cada participante. Investigadores y padres/tutores estaban cegados
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Riesgo bajo	Los contenedores de la secuencia eran idénticos. Los viales de vacuna y placebo eran indistinguibles. Había cegamiento de sujetos, investigadores y padres/tutores
Detección (Cegamiento evaluadores)	Poco Claro	
Desgaste (Resultados incompletos)	Poco claro	Información insuficiente
Información	Riesgo alto	Una medida de resultado no fue reportada completamente

<b>Vesikari 2006b (45)</b>	<b>Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine</b>
Año País	2006 Internacional (Alemania, Bélgica, Costa Rica, EEUU, Finlandia, Guatemala, Italia, Jamaica, Méjico, Puerto Rico, Suecia y Taiwán.
Métodos	ECA
Participantes	Incluidos: 70.301 Aleatorizados: 69.274 (subpoblación del estudio de eficacia: 5.673) Evaluados: para seguridad 57.134. Para eficacia: 4512 evaluados en el primer año y 1.569 en el segundo año.
Criterios de inclusión	Niños sanos de 6-12 semanas de edad. Sin historial de enfermedad abdominal congénita, invaginación o cirugía abdominal, sin deterioro de función inmunológica, sin hipersensibilidad a algún componente de la vacuna, sin haber recibido vacuna previa de rotavirus, sin fiebre en el momento de la vacunación, sin historial de infección por rotavirus previa, ni diarrea crónica. No tener evidencia clínica de enfermedad gastrointestinal activa, no haber recibido tratamiento con corticosteroides dentro de las 2 semanas previas a la vacunación. No haber recibido transfusión de sangre o productos sanguíneos, incluidas inmunoglobulinas y no haber recibido vacuna de poliovirus durante el curso del estudio o entre los 42 días posteriores la primera dosis.
Criterios de exclusión	Mirar criterios de inclusión
Intervención	Grupo vacuna WC3 (RV5): 2 ml (6,7 x 10 <sup>7</sup> UPF), 3 dosis administradas en intervalos de 4-10 semanas. 34,644 participantes.
Comparación	Grupo placebo: 2 ml, 3 dosis administradas en intervalos de 4-10 semanas. 34,630 participantes.
Seguimiento	43 días para seguridad y 2 años para eficacia
Variables y Outcomes Eficacia	GEA-RV GEA-RV grave GEA-RV que requieran hospitalización Visita a urgencias: hospitalizaciones y visitas a urgencias por GEA. Seguimiento de un año. Todas las causas de hospitalización. Seroconversión. Abandonos: no definido. Seguimiento de 2 años.
Variables y Outcomes Seguridad	Eventos adversos graves: incluidos invaginación, monitorizados durante 42 días después de cada dosis. Reactogenicidad: no definido. Medido cada 43 días tras la vacunación. Eventos adversos que requieren suspensión de la vacuna: no definido. Medido durante un año tras la vacuna.
Costes	No informado
Conclusiones	La vacuna fue eficaz en la prevención de la GEA-RV, disminuyendo las enfermedades graves y las visitas a servicios de salud. El riesgo de invaginación fue similar en los receptores de la vacuna y del placebo.
Financiación/ Aspectos éticos	Financiado por Merck & Co.
Comentarios	Los datos de niños prematuros fueron extraídos en un informe separado.
Sesgos	

<b>Vesikari 2006b (45)</b>	<b>Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine</b>	
Selección (Generación secuencia)	Riesgo bajo	Secuencia generada por ordenador. Aleatorización 1:1
Selección (Ocultación secuencia)	Riesgo bajo	La secuencia fue generada para todos los participantes. Los investigadores y padres/ tutores estaban cegados
Realización (Cegamiento participantes/ investigadores)	Riesgo bajo	Cegamiento de participantes y personal principal. El placebo era idéntico a la vacuna, pero sin el virus.
Detección (Cegamiento evaluadores)	Riesgo alto	Doble cegamiento (participante, investigador)
Desgaste (Resultados incompletos)	Riesgo bajo	Los datos incompletos fueron balanceados entre grupos
Información	Riesgo bajo	Se informaron de todas las medidas pre- especificadas
Otros	Poco claro	No se proporcionó información importante sobre aleatorización/asignación

## ANEXO 6. Cuestionario ISPOR sobre criterios de relevancia y aplicabilidad de evaluaciones económicas.

	Pregunta (Sí/No/No puedo responder.)	Cuestiones de ayuda para responder
Relevancia		
1	¿La población es relevante?	¿Las características demográficas son similares? ¿Los factores de riesgo son similares? ¿Los comportamientos son similares? ¿La condición de salud? ¿Las comorbilidades son similares?
2	¿Falta alguna intervención importante?	La intervención analizada en el modelo coinciden con la intervención de interés ¿Han sido considerados todos los comparadores? ¿Los antecedentes de cuidado en el modelo coincide con el de interés?
3	¿Falta algún resultado relevante?	¿Se han tenido en cuenta todos los resultados en salud de interés? ¿Son los resultados económicos relevantes para usted?
4	¿Es aplicable el contexto (escenarios y circunstancias)?	¿Es la ubicación geográfica similar? ¿Es el sistema de salud similar? ¿Es el horizonte temporal aplicable a su decisión? ¿Es la perspectiva analítica apropiada para su problema de decisión?

Fuente: Jaime Caro y cols. (56)

## ANEXO 7. Evaluación por pares de la relevancia de las evaluaciones económicas

<b>Autor y año</b>	<b>Revisor 1</b>	<b>Revisor 2</b>	<b>Decisión final</b>
Bakir 2013 (154)	No relevante	No relevante	No relevante
Bilcke 2009 (134)	No relevante	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante
Brujning-Verhagen 2013 (138)	No relevante	Suficientemente relevante	No relevante
Chodick 2009 (127)	Suficientemente relevante	Duda	Suficientemente relevante
Constenla 2009 (155)	No relevante	No relevante	No relevante
De la Hoz 2010 (156)	No relevante	No relevante	No relevante
Dhont 2008 (157)	No relevante	Suficientemente relevante	No relevante
Diez-Domingo 2010 (158)	No relevante	No relevante	No relevante
Fisman 2012 (159)	No relevante	No relevante	No relevante
Giammanco 2009 (160)	No relevante	No relevante	No relevante
Goossens 2008 (124)	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante
Huet 2007 (161)	No relevante	No relevante	No relevante
Imaz 2014 (60)	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante
Itzler 2013 (130)	Suficientemente relevante	No relevante	Suficientemente relevante
Jit 2007 (132)	No relevante	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante
Jit 2009 (121)	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante	No relevante
Kang 2013 (162)	No relevante	No relevante	No relevante
Karmann 2015 (163)	No relevante	No relevante	No relevante
Knoll 2013 (164)	No relevante	No relevante	No relevante
Lorgelly 2008 (165)	No relevante	Duda	No relevante
Mangen 2010(166)	Suficientemente relevante	No relevante	No relevante
Martin 2009 (133)	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante
Melliez 2008 (167)	No relevante	Suficientemente relevante	No relevante
Milne 2009 (131)	Suficientemente relevante	No relevante	Suficientemente relevante
Newall 2007 (168)	No relevante	No relevante	No relevante

<b>Autor y año</b>	<b>Revisor 1</b>	<b>Revisor 2</b>	<b>Decisión final</b>
Panatto 2009 (128)	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante
Perez-Rubio 2011 (122)	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante
Rozenbaum 2011 (125)	No relevante	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante
Sato 2011 (129)	Duda	No relevante	Suficientemente relevante
Shim 2009 (169)	No relevante	No relevante	No relevante
Standaert 2013 (170)	Duda	No relevante	No relevante
Standaert 2008 (171)	Duda	No relevante	No relevante
Syriopoulou 2011 (172)	No relevante	No relevante	No relevante
Tilson 2011 (126)	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante
Tu 2013(28)	No relevante	No relevante	No relevante
Valencia-Mendoza 2008 (173)	No relevante	No relevante	No relevante
Weycker 2009 (174)	No relevante	No relevante	No relevante
Widdowson 2007 (175)	No relevante	No relevante	No relevante
Zhou 2014 (176)	No relevante	No relevante	No relevante
Zlamy 2013 (177)	No relevante	No relevante	No relevante
Zomer 2008 (178)	Suficientemente relevante	No relevante	No relevante
Bruijning-Verhagen 2018 (75)	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante
Gibson 2016 (179)	RS	RS	RS
Gualano 2018 (81)	No relevante	No relevante	No relevante
Hansen-Edwards 2017 (85)	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante
Holubar 2017 (180)	RS	RS	RS
Hoshi 2017 (181)	RS	RS	RS
Orrico-Sanchez 2017 (48)	No relevante	Duda	No relevante
Redondo-Gonzalez 2017 (140)	No relevante	Duda	No relevante
Reyes 2017 (182)	No relevante	No relevante	No relevante
Thiboonboon 2016 (183)	No relevante	No relevante	RS
Yamin 2019 (123)	Duda	Suficientemente relevante	Suficientemente relevante

RS: Revisión sistemática

## ANEXO 8. Resultados evaluaciones económicas

	Blicke 2009	Pérez-Rubio 2011	Imaz 2014	Yamin 2016	Goossens 2008	Rozenbaum 2011	Bruijning-Verhagen 2018	Tilson 2011
Pais	Bélgica	España	España	Francia	Países Bajos	Países Bajos	Países Bajos	Irlanda
Cobertura	98% RV1 97,5% RV5	100%	96%	75%	100%	95%	86,20%	90%
Vacuna	RV1 RV5	RV1 RV5	RV5	RV5	RV1	RV5	RV1 RV5	RV1 RV5
Precio vacunación completa caso base (€)	Precio negociado RV1: 112 RV5: 111	Precio venta al público RV1: 187,4 RV5: 208,5	Precio de fábrica RV5: 133,50	Precio venta al público RV5: 135	Precio negociado RV1: 90-110	Precio negociado RV5: 75	Precio negociado RV1 y RV5: 75	Precio venta al público RV1: 80 RV5: 50
Año ref.	2006	2010	2011	2015	2005	2010	2016	2009
Tipo de modelo	Estático. Compartmental determinístico	Estático. Árbol de decisión	Estático. Markov	Dinámico	Estático. Markov	Estático. Markov	Estático. Markov	Estático. Cohortes
Tasas de descuento	3% costes 1,5% beneficios	5% para costes y beneficios	3% para costes y beneficios	4% primeros 30 años 2% siguientes 20 años	4% costes 1,5% beneficios	4% costes 1,5% beneficios	3%	4% para costes y beneficios
Efecto rebato	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No

	<b>Blicke 2009</b>	<b>Pérez-Rubio 2011</b>	<b>Imaz 2014</b>	<b>Yamin 2016</b>	<b>Goossens 2008</b>	<b>Rozenbaum 2011</b>	<b>Bruijning-Verhagen 2018</b>	<b>Tilson 2011</b>
Eficacia frente a GEA-RV en el 1º año (casos severos)	RV1: 100% RV5: 96%	RV1 85,2% (todos los casos) RV5 94%	74% (todos los casos)	86,70%	100%	94,50%	RV1: 100% RV5: 94,8%	RV1: 100% RV5: 97,3%
Costes Sociales	Pérdida productividad cuidador	Cuidados en domicilio Pérdida productividad cuidador	Cuidados en domicilio Pérdida productividad cuidador Pañales Desplazamientos	Pañales Cuidados en domicilio Desplazamientos	Pérdida productividad cuidador	Pérdida productividad cuidador Pañales Desplazamientos	Desplazamientos Pañales Pérdida productividad cuidador	Pérdida productividad cuidador
Otros Parámetros	Hospitalizaciones nosocomiales Infecciones nosocomiales Consultas AP Consultas AE Mortalidad Pérdida AVAC cuidador	Consultas AP Urgencias Hospitalizaciones Pérdida AVAC cuidador	Hospitalizaciones Urgencias Consultas AP Consultas telefónicas Mortalidad	Consultas Hospitalizaciones nosocomiales Eficacia vacuna Cobertura Incidencia GEA-RV Mortalidad	Probabilidad infecciones rotavirus Infecciones nosocomiales Consultas AP	Incidencia rotavirus Hospitalizaciones Consultas AP	Incidencia rotavirus Consultas AP Hospitalizaciones Infecciones nosocomiales Mortalidad Investigación intestinal Cobertura vacunación	Consultas Hospitalizaciones Mortalidad Prescripción de suplemento rehidratación
Horizonte temporal	7 años	5 años	5 años	50 años	Toda la vida	5 años	20 años	5 años
FCU (€/AVAC)	RV1: 7.575 RV5: 30.227	RV1: 23.435 RV5: 45.624	210.197	28.500	28.488	46.717	51.277 (ambas vacunas)	RV1 Dominante
Umbral FCU (€/AVAC)	50.000	30.000	30.000	50.000	No establecido	No establecido	No establecido	20.000

	<b>Blicke 2009</b>	<b>Pérez-Rubio 2011</b>	<b>Imaz 2014</b>	<b>Yamin 2016</b>	<b>Goossens 2008</b>	<b>Rozenbaum 2011</b>	<b>Brujning-Verhagen 2018</b>	<b>Tilson 2011</b>
Conclusiones	Coste-efectiva	Coste-efectiva solo RV1	No coste-efectiva	Coste-efectiva	Coste-efectiva	No concluyente	Vacunación dirigida: coste-efectiva. Vacunación universal: Coste-efectiva si se modifican algunos parámetros	Coste-efectiva
Conflictos de Interés	No informado	No informado	Declara no tener conflictos de interés	No informado	No informado	Financiado por Sanofi, Pasteur, Merck, Sharp and Dornier	Un autor recibió financiación de GlaxoSmithKline	No informado
Parámetro principal de análisis	Pérdida AVAC cuidador	Precio de vacuna	Precio de vacuna	Pérdida de productividad Precio de vacuna	Hospitalizaciones	Efecto rebaño Precio de vacuna	Precio N° hospitalizaciones Coste de la hospitalización Pérdida productividad cuidador	Precio de vacuna

	Chodick 2009	Panatto 2009	Sato 2011	Itzier 2013	Hansen-Edwards 2017	Milne 2009	Jit 2007	Martin 2009
Pais	Israel	Italia	Japón	Japón	Noruega	Nueva Zelanda	Reino Unido	Reino Unido
Cobertura vacunación	94%	90%	100%	94%	87,70%	85%	95%	88%
Vacuna	RV1 RV5	RV1	RV1 RV5	RV5	RV1 RV5	RV5	RV1 RV5	RV1
Precio vacunación completa caso base (€)	Precio venta al público RV1: 171,9 RV5: 184,1	Precio negociado RV1: 80	Precio negociado RV1: 157,45 RV5: 157,45	Precio venta al público RV5: 157,5	Precio negociado RV1: 54 RV5: 54	Precio negociado RV5: 86,5	Precio negociado RV1: 70 RV5: 75	Precio venta al público RV1: 120,8
Año ref.	2007	2008	2009	2011	2015	2006	2004	2006
Tipo de modelo	Estático. Markov	Estático. Markov	Estático. Markov	Estático. Markov	Dinámico	Estático. Cohortes	Estático. Cohortes	Estático. Markov
Tasa/s de descuento	3% para costes y beneficios	3% costes 1,5% beneficios	5% para costes y beneficios	3% para costes y beneficios	4%	3,5% beneficios	3,5% 30 primeros años 3% después	3,5 % para costes y beneficios
Efecto rebatón	No	No	No	No	Sí	No	No	No
Eficacia frente a GEA-RV en el 1º año (casos severos)	RV1: 85% (todos los casos) RV5: 92%		RV1 95% RV5 95%	96%	93%	95,80%	RV1 85,2% (todos los casos) RV5 94%	100%
Costes Sociales	Pérdida productividad cuidador relacionados con fallecimiento	Pérdida productividad cuidador	Pérdida productividad cuidador	Pérdida productividad cuidador	Pérdida productividad cuidador	Desplazamientos Pérdida productividad cuidador	Pérdida productividad cuidador	Desplazamientos Pérdida productividad cuidador

	Chodick 2009	Panatto 2009	Sato 2011	Itzler 2013	Hansen-Edwards 2017	Milne 2009	Jit 2007	Martin 2009
Otros Parámetros	Cobertura vacuna Incidencia rotavirus Consultas Hospitalizaciones Mortalidad Infecciones nosocomiales Pérdida AVAC cuidador	Incidencia rotavirus Consultas AP Urgencias Hospitalizaciones Infecciones nosocomiales Prescripción farmacológica	Hospitalizaciones Consultas AP Duración GEA	Hospitalizaciones Consultas Mortalidad	Consultas Hospitalizaciones Pérdida AVAC cuidador	Hospitalizaciones Incidencia rotavirus Mortalidad	Hospitalizaciones Infecciones nosocomiales Consultas Mortalidad Protección parcial	Incidencia rotavirus Consultas AP Urgencias Hospitalizaciones Infecciones nosocomiales Mortalidad Invasión intestinal
Horizonte temporal	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	5 años	Toda la vida
RCUI (€/AVAC)	RV1:8.328 RV5:23.233	-41.114	6.800 (ambas vacunas)	18.561	RV1: 47.447 RV5: 52.709	26.584	RV1: 86.522 RV1: 113.377	16.676
Umbral RCUI (€/AVAC)	23.540	50.000	47.236	46.000	73.444 €	No establecido	42.500	29.100 - 42.500
Conclusiones	Coste-efectiva	Coste-efectiva	Coste-efectiva	Coste-efectiva	Coste-efectiva	Coste-efectiva	No Coste-efectiva	Coste-efectiva
Conflictos de interés	No informado	No informado	Declaran no tener conflictos de interés	Estudio financiado por Merck Autores empleados por Merck Sharp and Dohme Corp.	Declaran no tener conflictos	Financiación Merck	No informado	Financiado por GlaxoSmithKline
Parámetro principal de análisis sensibilidad	Proporción GEA-RV Eficacia en casos leves Precio de vacuna	No se realiza análisis de sensibilidad	Hospitalizaciones Precio de vacuna	Pérdida AVAC del niño y del cuidador Precio de vacuna	Cobertura Precio de vacuna Hospitalizaciones	Hospitalizaciones Consultas AP Pérdida productividad Precio de vacuna	Pérdida AVAC cuidador Costes hospitalización Precio vacuna	Coste Hospitalización

RV1: Rotarix®; RV5: RotaTeq®

# ANEXO 9. Evaluación de la calidad con CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards)

## ANEXO 9a) Preguntas CHEERS(135)

Título y Resumen	Titulo	1. Se identifica el estudio como una evaluación económica o utiliza términos más específicos tal como "análisis de costo-efectividad", y describe las intervenciones comparadas.
		2. dispone de un resumen estructurado de los objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluyendo diseño del estudio y parámetros) resultados (incluyendo caso base y análisis de incertidumbre) y conclusiones.
Introducción	Antecedentes y Objetivos	3. Describe de forma explícita el contexto general del estudio. Presenta la pregunta de investigación y su relevancia para la política de salud o las decisiones en la práctica clínica.
Métodos	Población objetivo y subgrupos	4. Describe las características de la población del caso base y de los subgrupos analizados, incluyendo el porqué de la elección.
		5. Detalla los aspectos relevantes de los sistemas en los que las decisiones deben ser tomadas.
	Perspectiva del estudio	6. Se describe la perspectiva del estudio y se relaciona con los costos evaluados.
	Comparadores	7. Describe las intervenciones o estrategias que se comparan e indica por qué fueron elegidas.
	Horizonte Temporal	8. Indica el horizonte temporal utilizado para evaluar los costos y las consecuencias, y explica por qué es apropiado.
	Tasa de descuento	9. Se informa de la elección de la tasa de descuento utilizada para costos y desenlaces y explica por qué es apropiada.
	Selección de los desenlaces sanitarios	10. Describe qué desenlaces se usaron como medida de beneficio en la evaluación y su relevancia para el tipo de análisis realizado.
	Medición de efectividad	11b. Estimaciones basadas en síntesis de evidencia: Describe en forma completa los métodos usados para la identificación de los estudios incluidos así como para la síntesis de los datos de efectividad clínica.
	Medición y valoración de desenlaces basados en preferencias	12. Si corresponde, describe la población y métodos utilizados para obtener las preferencias para cada desenlace.
	Estimación del uso de recursos y costos	13b. Basadas en modelos: Describe los enfoques y las fuentes de datos utilizados para estimar el uso de recursos asociados a los estados de salud del modelo. Describe los métodos de investigación primaria o secundaria para evaluar cada ítem de recurso en términos de su costo unitario. Describe cualquier ajuste utilizado para aproximarse a los costos de oportunidad.

	Moneda, fecha de costos y conversión	<b>14.</b> Se informa de las fechas correspondientes a la estimación de las cantidades de recursos y costos unitarios. De ser necesario, describe los métodos utilizados para ajustar los costos unitarios estimados al año de los costos reportados. Describe los métodos utilizados para convertir los costos a una moneda común y el tipo de cambio.
	Elección del modelo	<b>15.</b> Si corresponde, describe el tipo específico de modelo de análisis de decisión utilizado y los motivos para su elección. Es fuertemente recomendado ilustrar la estructura del modelo con una figura.
	Supuestos	<b>16.</b> Describe todos los supuestos estructurales o de otro tipo que sustentan el modelo de análisis de decisión.
	Métodos de análisis	<b>17.</b> Describe todos los métodos de análisis que dan apoyo a la evaluación. Esto puede incluir métodos para hacer frente a datos asimétricos, faltantes, o censurados; métodos de extrapolación; métodos para sintetizar datos; enfoques utilizados para validar o realizar ajustes (como las correcciones de mitad de ciclo) a un modelo; y métodos para manejar la heterogeneidad poblacional y la incertidumbre.
Resultados	Parámetros del estudio	<b>18.</b> Informa de los valores, rangos, referencias y, si fueron utilizadas, las distribuciones de probabilidad de todos los parámetros. Informa de los motivos o las fuentes de las distribuciones utilizadas para representar la incertidumbre cuando sea apropiado. Se recomienda fuertemente proveer una tabla que muestre los valores.
	Costos y desenlaces incrementales	<b>19.</b> Para cada intervención, se informa de los valores promedio de las principales categorías de costos y desenlaces de interés, así como las diferencias medias entre los grupos comparados. Si es aplicable, se informa de las razones de costo-efectividad incrementales.
	Caracterizando la incertidumbre	<b>20b.</b> Basadas en un modelo: Describe los efectos en los resultados de la incertidumbre para todos los parámetros, y la incertidumbre relacionada a la estructura del modelo y los supuestos.
	Caracterizando la heterogeneidad	<b>21.</b> Si corresponde, se informa de las diferencias en costos, desenlaces o costo-efectividad que pueden ser explicadas por variaciones entre subgrupos de pacientes con diferentes características basales u otra variabilidad observada en los efectos que no puede reducirse con más información.
Discusión	Hallazgos, limitaciones, generabilidad y conocimientos actuales	<b>22.</b> Resume los hallazgos principales del estudio y describe como dan soporte a las conclusiones. Se discute sobre las limitaciones y la generabilidad de los hallazgos y como los mismos se ajustan a los conocimientos actuales.
Otros	Fuentes de Financiación	<b>23.</b> Describe cómo fue financiado el estudio y el rol del financiador en la identificación, diseño, conducción y reporte del análisis. Describe otras fuentes de apoyo no monetario.
	Conflictos de Interés	<b>24.</b> Describe cualquier conflicto de interés potencial de los participantes del estudio de acuerdo a la política de la publicación científica. Ante la ausencia de una política de la publicación científica, recomendamos seguir las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (ICMJE).

ANEXO 9b) Resultados de la Evaluación de Calidad con CHEERS

	Blicke 2009	Brujning-Verhagen 2018	Chodick 2009	Gossens 2008	Hansen-Edwards 2017	Imaz 2014	Itzler 2013	Jit 2007	Martin 2009	Milne 2009	Panatto 2009	Perez-Rubio 2011	Rozenbaum 2011	Sato 2011	Tilson 2011	Yemin 2019
1	Sl. Pg. 33	Sl. Pg. 1	Sl. Pg. 254	Sl. Pg. 118-119	Sl. Pg. 1	Sl. Pg. 116	Sl. Pg. 1216	Sl. Pg. 3971	Sl. Pg. 4520	Sl. Pg. 888	Sl. Pg. 3450	NO	Sl. Pg. 1	Sl. Pg. 277	Sl. Pg. 7463	Sl. Pg. 811
2	Sl. Pg. 34	Sl. Pg. 1	Sl. Pg. 254	Sl. Pg. 118	Sl. Pg. 1-2	Sl. Pg. 116	Sl. Pg. 1216	Sl. Pg. 3971	Sl. Pg. 4520	Sl. Pg. 888	NO	NO	Sl. Pg. 1	Sl. Pg. 277	Sl. Pg. 7463	Sl. Pg. 811
3	Sl. Pg. 33	Sl. Pg. 2	Sl. Pg. 254	Sl. Pg. 118-119	Sl. Pg. 2	Sl. Pg. 116	Sl. Pg. 1216	Sl. Pg. 3971-72	Sl. Pg. 4520	Sl. Pg. 888	Sl. Pg. 3450 y 3451	Sl. Pg. 166	Sl. Pg. 1 y 2	Sl. Pg. 277	Sl. Pg. 7464	Sl. Pg. 811
4	Sl. Pg. 34	Sl. Pg. 23	Sl. Pg. 254-255	Sl. Pg. 119-120	Sl. Pg. 2-3	Sl. Pg. 117	Sl. Pg. 1218	Sl. Pg. 3972	Sl. Pg. 4522	Sl. Pg. 889	Sl. Pg. 3451	Sl. Pg. 166	Sl. Pg. 2	Sl. Pg. 278	Sl. Pg. 7464	Sl. Pg. 812
5	Sl. Pg. 33	Sl. Pg. 7-8	NO	Sl. Pg. 121-122	Sl. Pg. 3	Sl. Pg. 117-118	Sl. Pg. 1217	NO	Sl. Pg. 4520, 4526	Sl. Pg. 890	NO	NO	Sl. Pg. 1 y 2	Sl. Pg. 277	NO	NO
6	Sl. Pg. 34	Sl. Pg. 6	Sl. Pg. 255	Sl. Pg. 121	Sl. Pg. 5	Sl. Pg. 117-118	Sl. Pg. 1218-1219	PARCIAL. Pg. 3971 y 3975	Sl. Pg. 4520, 4525	Sl. Pg. 890 y 891	Sl. Pg. 3451	Sl. Pg. 166	Sl. Pg. 5	Sl. Pg. 278	Sl. Pg. 7464	Sl. Pg. 814
7	Sl. Pg. 33	Sl. Pg. 1, 7	Sl. Pg. 255	Sl. Pg. 118	Sl. Pg. 5	Sl. Pg. 117	Sl. Pg. 1217	Sl. Pg. 3971-72	Sl. Pg. 4520	Sl. Pg. 890	Sl. Pg. 3451	Sl. Pg. 167	Sl. Pg. 2	Sl. Pg. 277	Sl. Pg. 7464	NO
8	Sl. Pg. 34	Sl. Pg. 7	NO	Sl. Pg. 120	Sl. Pg. 7	Sl. Pg. 117	NO	Sl. Pg. 3971	Sl. Pg. 4522	Sl. Pg. 890	Sl. Pg. 3451	Sl. Pg. 166	Sl. Pg. 2	Sl. Pg. 278	Sl. Pg. 7464	Sl. Pg. 814
9	Sl. Pg. 34	Sl. Pg. 8	Sl. Pg. 255	Sl. Pg. 122	Sl. Pg. 6	Sl. Pg. 118	Sl. Pg. 1218	Sl. Pg. 3972	Sl. Pg. 4522	Sl. Pg. 891	Sl. Pg. 3451	Sl. Pg. 167	Sl. Pg. 5	Sl. Pg. 279	Sl. Pg. 7465	Sl. Pg. 814
10	Sl. Pg. 42	Sl. Pg. 3-4	Sl. Pg. 255-256	Sl. Pg. 120-122	Sl. Pg. 5-7	Sl. Pg. 118	Sl. Pg. 1218	Sl. Pg. 3972	Sl. Pg. 4521, 4523	Sl. Pg. 890	NO	Sl. Pg. 168	Sl. Pg. 4	Sl. Pg. 278	Sl. Pg. 7465	Sl. Pg. 814
11b	PARCIAL. Pg. 34-42	PARCIAL. Pg. 3-7	PARCIAL. Pg. 255-256	PARCIAL. Pg. 120-122	Sl. Pg. 3-4	PARCIAL. Pg. 118	Sl. Pg. 1218	Sl. Pg. 3972-73	PARCIAL. Pg. 4522-4523	PARCIAL	NO	PARCIAL	Sl. Pg. 3	PARCIAL	Sl. Pg. 7465	Sl. Pg. 812
12	Sl. Pg. 34-42	Sl. Pg. 3	Sl. Pg. 255-256	Sl. Pg. 120-122	Sl. Pg. 6	Sl. Pg. 117-118	Sl. Pg. 1222	Sl. Pg. 3973	Sl. Pg. 4523	Sl. Pg. 890	NO	Sl. Pg. 168	Sl. Pg. 4	Sl. Pg. 279	Sl. Pg. 7467	NO
13b	Sl. Pg. 35-42	Sl. Pg. 3-7	Sl. Pg. 256	Sl. Pg. 120-122	Sl. Pg. 5-7	Sl. Pg. 117-118	Sl. Pg. 1222	Sl. Pg. 3972-73	Sl. Pg. 4521-4524	Sl. Pg. 890 y 891	NO	Sl. Pg. 168	Sl. Pg. 3	Sl. Pg. 278	Sl. Pg. 7467-68	Sl. Pg. 813
14	NO	Sl. Pg. 8	PARCIAL. Pg. 255	NO	Sl. Pg. 5-6	Sl. Pg. 118	NO	Sl. Pg. 3974	Sl. Pg. 4524	NO	NO	NO	Sl. Pg. 5	Sl. Pg. 278	Sl. Pg. 7466	Sl. Pg. 813

	Blicke 2009	Bruijning-Verhegen 2018	Chodick 2009	Goossens 2008	Hansen-Edwards 2017	Imaz 2014	Itzler 2013	Jilt 2007	Martin 2009	Milne 2009	Panatto 2009	Perez-Rubio 2011	Rozenbaum 2011	Sato 2011	Tilson 2011	Yemin 2019
15	Sl. Pg. 34-42	Sl. Pg. 7	Sl. Pg. 254-255	Sl. Pg. 119	Sl. Pg. 3	Sl. Pg. 117	Sl. Pg. 1217-1218	NO	Sl. Pg. 4522	NO	NO	NO	Sl. Pg. 2	Sl. Pg. 278	Sl. Pg. 7465-68	Sl. Pg. 812-813
16	PARCIAL. Pg. 34	PARCIAL. Pg. 4-7	NO	PARCIAL. Pg. 120-122	PARCIAL. Pg. 3, 5	PARCIAL. Pg. 117-118	NO	Sl. Pg. 3975	PARCIAL. Pg. 4521-4523	NO	NO	NO	Sl. Pg. 2	PARCIAL. Pg. 279	PARCIAL. Pg. 7465	Sl. Pg. 812
17	Sl. Pg. 44-47	Sl. Pg. 4-8	Sl. Pg. 258	Sl. Pg. 122	Sl. Pg. 4	Sl. Pg. 118	Sl. Pg. 1222-1223	Sl. Pg. 3973	Sl. Pg. 4522	NO	NO	Sl. Pg. 169	Sl. Pg. 5	Sl. Pg. 279	PARCIAL. Pg. 7470	Sl. Pg. 813-814
18	Sl. Pg. 35-41	Sl. Pg. 4-6	Sl. Pg. 256	Sl. Pg. 120-122	Sl. Pg. 4	Sl. Pg. 117-118	Sl. Pg. 1224-1225	Sl. Pg. 3976	Sl. Pg. 4521	NO	NO	NO	Sl. Pg. 3	Sl. Pg. 279	Sl. Pg. 7465	Sl. Pg. 813
19	Sl. Pg. 46-47	Sl. Pg. 9	Sl. Pg. 257	Sl. Pg. 123	Sl. Pg. 5-7	Sl. Pg. 118	Sl. Pg. 1224	Sl. Pg. 3976	Sl. Pg. 4525	Sl.	NO	Sl. Pg. 169	Sl. Pg. 6	Sl. Pg. 279	Sl. Pg. 7465	Sl. Pg. 813-814
20b	Sl. Pg. 46	Sl. Pg. 10-11	Sl. Pg. 256	Sl. 123-124	Sl. Pg. 6	Sl. Pg. 118	Sl. Pg. 1224-1226	Sl. Pg. 3976-77	Sl. Pg. 4525-4526	Sl. Pg. 894	NO	NO	Sl. Pg. 5 y 6	Sl. Pg. 280	Sl. Pg. 7470	Sl. Pg. 814
21	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
22	PARCIAL. Pg. 47-49	Sl. Pg. 10-13	PARCIAL. Pg. 257-258	PARCIAL. Pg. 124-125	Sl. Pg. 14-16	Sl. Pg. 119-120	PARCIAL. Pg. 1224-1226	Sl. Pg. 3976	Sl. Pg. 4526-4527	Sl. Pg. 895	NO	PARCIAL	Sl. Pg. 9	Sl. Pg. 281	Sl. Pg. 7470-72	Sl. Pg. 816-818
23	Sl. Pg. 49	Sl. Pg. 13	NO	Sl. Pg. 125	Sl. Pg. 1	Sl. Pg. 120	Sl. Pg. 1226	Sl. Pg. 3979	Sl. Pg. 4527	Sl. Pg. 896	NO	NO	Sl. Pg. 11	NO	Sl. Pg. 7472	NO
24	NO	Sl. Pg. 13	NO	NO	Sl. Pg. 1	Sl. Pg. 120	Sl. Pg. 1226	NO	Sl. Pg. 4527	Sl. Pg. 896	NO	NO	Sl. Pg. 11	Sl. Pg. 283	NO	NO

## ANEXO 10. INCIDENCIAS Y PROBABILIDADES

<b>Incidencias y probabilidades incorporadas en el modelo en la rama “No vacunación”.</b>						
PARÁMETRO	Definición	Dato	Recogida datos	Fuente	País	Observaciones
<b>POBLACIÓN GENERAL</b>						
Hospitalizaciones < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	3,2609	2000-2005	CMBD (62)	España	Se incrementa la tasa en un 50% por infradiagnóstico en la hospitalización. Se asume que los hospitalizados han acudido previamente a urgencias o a atención primaria
Nosocomiales < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	0,8671	2000-2005	CMBD (62)	España	Calculado a partir de la proporción de nosocomiales entre las hospitalizaciones con rotavirus, 26,59%
Urgencias < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	18,90	2004-2005	Arduza-García 2021 (2), Van Damme 2007 (17)	España	
Atención Primaria < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	24,84	1997-2011	Arduza-García 2021 (2)	Alemania, Italia	
Asistencia sanitaria < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	44,61	1997-2011	Calculado	España	Urgencias + Atención Primaria + Nosocomiales
No solicitan asistencia	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	178,43	1997-2011	Luquero 2008 (5); Parashar 2003 (6)	España	Asistencia sanitaria x 4. Aplicación del modelo de Parashar para España
Total infecciones < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	223,04	1997-2011	Calculado	España	Asistencia + no asistencia
Probabilidad de recibir asistencia	Probabilidad de recibir asistencia en < 5 años	0,20	1997-2011	Calculado	España	Razón entre la tasa de asistencia y el total
Probabilidad de AP entre los que reciben asistencia	Probabilidad de AP entre los que reciben asistencia en < 5 años	0,5569	1997-2011	Calculado	España	Razón entre la tasa de AP y la tasa de asistencia
Probabilidad de urgencias entre los que reciben asistencia	Probabilidad de urgencias entre asistencia en < 5 años	0,4237	1997-2011	Calculado	España	Razón entre la tasa de urgencias y la tasa de asistencia
Probabilidad de nosocomial entre los que reciben asistencia	Probabilidad de nosocomial entre asistencia en < 5 años	0,0194	1997-2011	Calculado	España	Razón entre la tasa de nosocomiales y la tasa de asistencia
Probabilidad de hospitalización desde urgencias	Probabilidad de hospitalización desde urgencias en < 5 años	0,10500	2016-2019	CMBD (62)	España	El 82,9% de las hospitalizaciones vienen de urgencias (CMBD 2016-2019) y el resto de Atención Primaria

PARÁMETRO	Definición	Dato	Recogida datos	Fuente	País	Observaciones
<b>POBLACIÓN GENERAL</b>						
Probabilidad de hospitalización desde Atención Primaria	Probabilidad de hospitalización desde AP en < 5 años	0,016479	2016-2019	CMBD (62)	España	El 82,9% de las hospitalizaciones vienen de Urgencias (CMBD 2016-2019) y el resto de Atención Primaria
Mortalidad entre hospitalizados	Fallecimientos atribuidos a rotavirus x 100.000 ingresos por rotavirus	4,3653	2000-2019	CMBD	España	Fallecimientos con causa principal infección por rotavirus en todas las edades
Tasa de infecciones 0-11 meses	Tasa anual 0-11 meses X 1.000 hab	343,14	2000-2005	Calculado	España	Aplicación de la tasa anual de infecciones en < 5 años a la distribución etaria de Diez Domingo 2010
Tasa de infecciones 12-23 meses	Tasa anual 12-23 meses X 1.000 hab	386,07	2000-2005	Calculado	España	Aplicación de la tasa anual de infecciones en < 5 años a la distribución etaria de Diez Domingo 2010
Tasa de infecciones 24-35 meses	Tasa anual 24-35 meses X 1.000 hab	235,86	2000-2005	Calculado	España	Aplicación de la tasa anual de infecciones en < 5 años a la distribución etaria de Diez Domingo 2010
Tasa de infecciones 36-47 meses	Tasa anual 36-47 meses X 1.000 hab	107,28	2000-2005	Calculado	España	Aplicación de la tasa anual de infecciones en < 5 años a la distribución etaria de Diez Domingo 2010
Tasa de infecciones 48-60 meses	Tasa anual 48-60 meses X 1.000 hab	42,82	2000-2005	Calculado	España	Aplicación de la tasa anual de infecciones en < 5 años a la distribución etaria de Diez Domingo 2010
Tasa de infecciones 5-9 años	Tasa anual 5-9 años X 1.000 hab	6,43	2000-2005	Calculado	España	Aplicación del modelo de probabilidades de < 5 años a la tasa encontrada en este grupo de edad
Tasa de infecciones 10-14 años	Tasa anual 10-14 años X 1.000 hab	1,45	2000-2005	Calculado	España	Aplicación del modelo de probabilidades de < 5 años a la tasa encontrada en este grupo de edad
Tasa de infecciones 15-44 años	Tasa anual 15-44 años X 1.000 hab	0,0544	2000-2005	Calculado	España	Aplicación del modelo de probabilidades de < 5 años a la tasa encontrada en este grupo de edad
Tasa de infecciones 45-64 años	Tasa anual 45-64 años X 1.000 hab	0,1222	2000-2005	Calculado	España	Aplicación del modelo de probabilidades de < 5 años a la tasa encontrada en este grupo de edad
Tasa de infecciones 65-74 años	Tasa anual 65-74 años X 1.000 hab	0,1516	2000-2005	Calculado	España	Aplicación del modelo de probabilidades de < 5 años a la tasa encontrada en este grupo de edad
Tasa de infecciones > 74 años	Tasa anual > 74 años X 1.000 hab	0,2842	2000-2005	Calculado	España	Aplicación del modelo de probabilidades de < 5 años a la tasa encontrada en este grupo de edad

### Incidencias y probabilidades incorporadas en el modelo en la rama “Población de riesgo”.

PARÁMETRO	Definición	Dato	Recogida datos	Fuente	País	Observaciones
<b>POBLACIÓN DE RIESGO</b>						
Proporción población riesgo	Prematuros: Nacidos entre la semana 25 y la 32	0,009	2017-2019	INE	España	
Hospitalizaciones < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	9,1304	2000-2001	Dennehy 2006 (76)	USA	Incremento del riesgo de hospitalización de 2,8
Nosocomiales < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	2,2804	2005	Herruzo 2009 (77)	España	Incremento del riesgo de infección nosocomial de 2,63
Urgencias < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	52,92	2000-2001	Dennehy 2006 (76)	USA	Incremento del riesgo de urgencias de 2,8
Atención Primaria < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	24,84	1997-2011	Ardura-García 2021 (2)	Alemania, Italia	Igual que en población general
Asistencia sanitaria < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	80,04	2000-2004	Calculado	España	Urgencias + Atención Primaria + Nosocomiales
No solicitan asistencia	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	142,99	2000-2004	Calculado	España	Total menos asistencia
Total infecciones < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	223,04	2000-2004	Calculado	España	Igual que en población general
Probabilidad de recibir asistencia	Probabilidad de recibir asistencia en < 5 años	0,3589	2000-2005	Calculado	España	Razón entre la tasa de asistencia y el total
Probabilidad de AP entre los que reciben asistencia	Probabilidad de AP entre los que reciben asistencia en < 5 años	0,3103	2000-2005	Calculado	España	Razón entre la tasa de AP y la tasa de asistencia
Probabilidad de urgencias entre los que reciben asistencia	Probabilidad de urgencias entre asistencia en < 5 años	0,6612	2000-2005	Calculado	España	Razón entre la tasa de urgencias y la tasa de asistencia
Probabilidad de nosocomial entre los que reciben asistencia	Probabilidad de nosocomial entre asistencia en < 5 años	0,0285	2000-2005	Calculado	España	Razón entre la tasa de nosocomiales y la tasa de asistencia
Probabilidad de hospitalización desde urgencias	Probabilidad de hospitalización desde urgencias en < 5 años	0,107307	2016-2019	CMBD (62)	España	El 82,9% de las hospitalizaciones vienen de urgencias (CMBD 2016-2019) y el resto de Atención Primaria
Probabilidad de hospitalización desde Atención Primaria	Probabilidad de hospitalización desde AP en < 5 años	0,047156	2016-2019	CMBD (62)	España	El 82,9% de las hospitalizaciones vienen de urgencias (CMBD 2016-2019) y el resto de Atención Primaria

<b>Incidencias y probabilidades incorporadas en el modelo en la rama "Población de menor riesgo".</b>						
<b>PARÁMETRO</b>	<b>Definición</b>	<b>Dato</b>	<b>Recogida datos</b>	<b>Fuente</b>	<b>País</b>	<b>Observaciones</b>
<b>POBLACIÓN DE MENOR RIESGO</b>						
Hospitalizaciones < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	3,2092	2000-2005	Calculado	España	Calculado restando los casos que se producen con la tasa de población a riesgo y aplicado a la población de menor riesgo
Nosocomiales < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	0,8546	2000-2005	Calculado	España	Calculado restando los casos que se producen con la tasa de población a riesgo y aplicado a la población de menor riesgo
Urgencias < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	18,6004	2000-2005	Calculado	España	Calculado restando los casos que se producen con la tasa de población a riesgo y aplicado a la población de menor riesgo
Atención Primaria < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	24,84	1997-2011	Arduro-García 2021 (2)	Alemania, Italia	Igual que en población general
Asistencia sanitaria < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	44,30	2000-2004	Calculado	España	Urgencias + Atención Primaria + Nosocomiales
No solicitan asistencia	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	178,74	2000-2004	Calculado	España	Total menos asistencia
Total infecciones < 5 años	Tasa anual en < 5 años X 1,000 hab	223,04	2000-2004	Calculado	España	Igual que en población general
Probabilidad de recibir asistencia	Probabilidad de recibir asistencia en < 5 años	0,1986	2000-2005	Calculado	España	Razón entre la tasa de asistencia y el total
Probabilidad de AP entre los que reciben asistencia	Probabilidad de AP entre los que reciben asistencia en < 5 años	0,5608	2000-2005	Calculado	España	Razón entre la tasa de AP y la tasa de asistencia
Probabilidad de urgencias entre los que reciben asistencia	Probabilidad de urgencias entre asistencia en < 5 años	0,4199	2000-2005	Calculado	España	Razón entre la tasa de urgencias y la tasa de asistencia
Probabilidad de nosocomial entre los que reciben asistencia	Probabilidad de nosocomial entre asistencia en < 5 años	0,0193	2000-2005	Calculado	España	Razón entre la tasa de nosocomiales y la tasa de asistencia
Probabilidad de hospitalización desde urgencias	Probabilidad de hospitalización desde urgencias en < 5 años	0,104940	2016-2019	CMBD (62)	España	El 82,9% de las hospitalizaciones vienen de urgencias (CMBD 2016-2019) y el resto de Atención Primaria
Probabilidad de hospitalización desde Atención Primaria	Probabilidad de hospitalización desde AP en < 5 años	0,016209	2016-2019	CMBD (62)	España	El 82,9% de las hospitalizaciones vienen de urgencias (CMBD 2016-2019) y el resto de Atención Primaria

# ANEXO 11. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.

Variables relativas a probabilidades asistenciales para las dos vacunas. La referencia utilizada ha sido la comparación con la recomendación vigente en la actualidad “Vacunación a población de riesgo” frente a la “Vacunación Universal” desde la perspectiva social						
PARÁMETRO	Dato rango min	Dato caso base	Dato rango max	Rangos RCUI Rotarix® Caso base 57.631 €/AVAC	Rangos RCUI RotaTeq® Caso base 69.067 €/AVAC	Observaciones/Fuentes
PROBABILIDADES ASISTENCIALES. Para generar los rangos se usan por defecto los intervalos de confianza proporcionados en las referencias de donde se sacaron los datos para el caso base. En el caso de probabilidades calculadas a partir de varias tasas se usan a la vez todos los valores máximos o mínimos del IC95% identificado o el factor de variación correspondiente para cada una de las tasas que componen el cálculo.						
Probabilidad de Atención Primaria entre los que reciben asistencia	0,29	0,5569	0,701	57.631-57.631	69.067-69.068	Ardura-García 2021, Van Damme 2007, CMBD (2,17,62)
Prob. AP entre los que reciben asistencia en población de riesgo	0,18	0,3103	0,36	57.631-57.631	69.067-69.068	Ardura-García 2021, Demehy 2006, Herruzo 2009 (2,73,74)
Prob. AP entre los que reciben asistencia en población de bajo riesgo	0,2631	0,5608	0,7392	57.631-57.631	69.067-69.068	Ardura-García 2021, Demehy 2006, Herruzo 2009 (2,76,77)
Prob. caso sistencia domiciliario	0,666	0,8	0,888	50.930-68.560	62.870-79.089	Se amplían los rangos del modelo de Parashar (70). Se asume que los que no consultan se limitan al doble, y serían un 0,66 y el rango superior es ocho veces más, es decir 0,888.
Prob. caso domiciliario en población de riesgo	0,32	0,6411	0,83	57.376-57.782	68.838-69.203	Usando los valores mín y máx de la tasa de asistencia en grupo de riesgo: $6,97 (AP) + 30,24 (URG) + 0,78 (NOS) = 37,99$ ; $53,66 (AP) + 94,5 (URG) + 2,98 (NOS) = 151,14$ . Se calcula la proporción de asistencia sobre el total = $37,99/222,31 = 0,17$ ; $151,14/222,31 = 0,68$ . La restante es la domiciliaria.
Prob. caso domiciliario en población de bajo riesgo	0,67	0,8014	0,88	32.005-75.875	42.287-88.135	Depende de los cálculos realizados en las dos variables anteriores. Ver tabla adjunta

PARÁMETRO	Dato rango min	Dato caso base	Dato rango max	Rangos RCUI Rotarix® Caso base 57.631 €/AVAC	Rangos RCUI Rotarix® Caso base 69.067 €/AVAC	Observaciones/Fuentes
Prob. hospitalización desde AP	0,00990	0,01648	0,06486	57.521-59.560	68.964-70.878	Ardura-García 2021 (2), CMDB (62). Se varía el infradiagnóstico (0% a 100%) y proporción de nosocomiales (24,010% - 29,4%). AP varía en 6,97 - 53,66.
Prob. hospitalización desde AP población de riesgo	0,03200	0,04716	0,13989	57.602-57.636	69.041-69.072	Ardura-García 2021 (2), CMDB (62). Depende de las OR, AP 6,97 - 53,66. HOSP [1,6 - 5,0] NOS [1,086 - 4,13]
Prob. hospitalización desde AP población bajo riesgo	0,00710	0,01621	0,07777	50.596-58.689	61.868-70.150	Ardura-García 2021 (2), CMDB (62). Depende de los cálculos realizados en la variable anterior. Ver tabla adjunta
Prob. hospitalización desde urgencias	0,08000	0,105	0,16143	56.898-59.294	68.378-70.632	Ardura-García 2021, Van Damme 2007, CMDB (2;17,62). Se varía el % considerado como infradiagnóstico (0% a 100%) y la proporción de nosocomiales, así como el IC95% de la tasa de urgencias. NOS mínima-máxima en 2000-2005: 24,010% - 29,4%
Prob. hospitalización desde urgencias población de riesgo	0,10010	0,107307	0,15629	57.600-57.636	69.039-69.072	Ardura-García 2021, Van Damme 2007, CMDB (2;17,62)
Prob. hospitalización desde urgencias población bajo riesgo	0,09000	0,10494	0,13992	54.692-58.897	66.058-70.364	Ardura-García 2021, Van Damme 2007, CMDB (2;17,62)
Prob. nosocomial	0,011	0,0194	0,044319	57.283-58.670	68.735-70.058	CMDB (62). Nosocomial mínima-máxima en 2000-2005: 24,010% - 29,4%. Con los valores min y max de tasa de asistencia en población general
Prob. nosocomial población de riesgo	0,01200	0,0285	0,06376	57.612-57.640	69.049-69.076	CMDB (62). Nosocomial riesgo: 0,78 - 2,98. Tasa asistencia riesgo : 37,99 - 151,14. Sale: 0,0205 - 0,0197
Prob. nosocomial población bajo riesgo	0,01010	0,0193	0,04941	54.755-58.744	66.078-70.224	Depende de los cálculos realizados en la variable anterior. Ver tabla adjunta

PARÁMETRO	Dato rango min	Dato caso base	Dato rango max	Rangos RCUI Rotarix® Caso base 57.631 €/AVAC	Rangos RCUI Rotarix® Caso base 69.067 €/AVAC	Observaciones/Fuentes
Prob. urgencias entre los que reciben asistencia	0,28	0,4237	0,69	55.516-61.571	67.168-72.605	Ardura-García 2021, Van Damme 2007, CMBD (2,17,62), Urgencias 15,97 - 22,07. Asistencia: 23,59 - 76,53
Prob. urgencias entre los que reciben asistencia en población de riesgo	0,62	0,6612	0,78	57.610-57.639	69.049-69.074	Ardura-García 2021, Van Damme 2007, CMBD (2,17,62), Urgencias riesgo 30,24 - 94,5. Asist riesgo: 37,99 - 151,14. Sale: 0,78 - 0,62
Prob. urgencias entre los que reciben asistencia en población bajo riesgo	0,249	0,4199	0,703	46.096-64.712	57.409-76.224	Depende de los cálculos realizados en la variable anterior. Ver tabla adjunta
Proporción población de riesgo	0,005	0,009	0,063	56.590-57.704	68.135-69.133	Para el máximo se usa el % de prematuros totales (<37 semanas) entre 2017-2020

**Análisis de sensibilidad para las variables relativas a costes y modificadores de probabilidades para las dos vacunas. La referencia utilizada ha sido la comparación con la recomendación vigente en la actualidad “Vacunación a población de riesgo” frente a la “Vacunación Universal” desde la perspectiva social**

PARÁMETRO	Dato rango min	Dato caso base	Dato rango max	Rangos RCUI Rotarix® Caso base 57.631 €/AVAC	Rangos RCUI RotaTeq® Caso base 69.068 €/AVAC	Observaciones/Fuentes
<b>COSTES Y MODIFICADORES DE PROBABILIDADES</b> Rangos de costes asistenciales: Si se dispone de información suficiente se utilizan los rangos encontrados en la literatura. En caso contrario se utiliza como criterio general una reducción del 60% y un aumento del 100%						
Coste Atención Primaria perspectiva SNS	9,02	22,56	45,12	57.048-57.981	68.439-69.445	Como el español es el coste mínimo según Gjaquinto, se plantea una reducción del 60%. El coste máximo en Gjaquinto es de 90,06€. Supone un incremento de x4 sobre el coste español. Por tanto, se usa el caso base x2. (25)
Coste hospitalización SNS	2.118,08	2.315,06	2.639,95	56.804-58.133	68.206-69.590	Valores máximos y mínimos del CMBD 2010-2015
Coste infección nosocomial SNS	390,91	924,79	1.446,37	57.148-58.125	68.565-69.582	Dato de Diez-Domingo 2010 (71) calculado con el coste de un día de hospitalización y el nº de días extra de ingreso ocasionados por la infección nosocomial. Máximo recalculado a partir de estancia media máxima en CMBD 2010-2015, mínimo asumiendo 1 único día extra de hospitalización
Costes sociales infección nosocomial	132,59	270,83	404,59	57.507-57.759	68.939-69.201	Dato de costes indirectos de Diez-Domingo 2010 (71), calculado con el nº de días extra de ingreso ocasionados por la infección nosocomial, el coste de un día de trabajo perdido y el % de padres que han de ausentarse del trabajo. Máximo recalculado a partir de estancia media máxima en CMBD 2010-2015, mínimo asumiendo 1 único día extra de hospitalización. Los costes sociales no indirectos identificados en Gjaquinto permanecen fijos.
Costes urgencias SNS	107,04	270,71	541,42	52.391-60.800	63.426-72.478	Se usa como mínimo el menor coste identificado en Gjaquinto. El mayor coste en Gjaquinto es de 636,89, que supone 2,35 veces el caso base. Se calcula el máximo como el caso base x2. (25)
Costes sociales AP	79,09	197,73	395,46	52.607-60.646	63.650-72.318	Se usa como mínimo una reducción del 60% del coste español. El mayor coste en Gjaquinto es de 602,1, que supone 3,05 veces el caso base. Se calcula el máximo como el caso base x2. (25)

PARÁMETRO	Dato rango min	Dato caso base	Dato rango max	Rangos RCUI Rotarix® Caso base 57.631 €/AVAC	Rangos RCUI RotaTeq® Caso base 69.068 €/AVAC	Observaciones/Fuentes
Costes sociales infección domiciliaria	31,89	53,15	106,3	47.920-61.516	59.646-72.836	Criterio general. Reducción máxima del 60% y aumento máximo de 2 veces sobre el caso base
Costes sociales hospitalización	341,19	402,08	804,16	56.235-57.843	67.613-69.288	Se usa como mínimo el menor coste identificado en Giacinto. El mayor coste en Giacinto es de 964,7, que supone 2,39 veces el caso base. Se calcula el máximo como el caso base x2. (25)
Costes sociales urgencias	108,81	272,03	544,06	57.631-62.323	63.997-72.110	Se usa como mínimo una reducción del 60% del coste español. El mayor coste en Giacinto es de 670,34, que supone 2,46 veces el caso base. Se calcula el máximo como el caso base x2. (25)
Costes de administración Rotarix	4,42	6	6,62	56.885-57.924		Tarifas CCAA según investigación SECS (Informe coste efectividad herpes zóster, SECS 2019). Se asume que las dos dosis de Rotarix® se administrarían junto a otras que figuran en el calendario de vacunación a los 2 y 4 meses, por lo que se reduce a la mitad el coste de administración.
Costes de administración RotaTeq	8,84	12	13,24		67.577-69.652	Tarifas CCAA según investigación SECS (Informe coste efectividad herpes zóster, SECS 2019). La vacuna RotaTeq precisa de una visita más que Rotarix para su administración
Precio Rotarix	93,66	187,32	187,32	13.408-57.631		Reducción del 50% en el precio
Precio RotaTeq	104,25	208,5	208,5		19.900-69.068	Reducción del 50% en el precio
Eficacia Rotarix GEA-RV	0,46	0,74	0,87	43.171-10.9257		Los rangos se presentan en la sección de métodos de este documento relativa a la distinción entre las estrategias y se basan en los meta-análisis hechos tanto para eficacia como para efectividad
Eficacia Rota Teq GEA-RV	0,5	0,735	0,87		53.103-115.689	Los rangos se presentan en la sección de métodos de este documento relativa a la distinción entre las estrategias y se basan en los meta-análisis hechos tanto para eficacia como para efectividad
Incremento eficacia Rotarix asistencia	0,22	0,03	0,03	56.695-58.035		Los rangos se presentan en la sección de métodos de este documento relativa a la distinción entre las estrategias y se basan en los meta-análisis hechos tanto para eficacia como para efectividad
Incremento eficacia RotaTeq asistencia	0,39	0,195	0,09		68.631-69.652	Los rangos se presentan en la sección de métodos de este documento relativa a la distinción entre las estrategias y se basan en los meta-análisis hechos tanto para eficacia como para efectividad

PARÁMETRO	Dato rango min	Dato caso base	Dato rango max	Rangos RCUI Rotarix® Caso base 57.631 €/AVAC	Rangos RCUI RotaTeq® Caso base 69.068 €/AVAC	Observaciones/Fuentes
Incremento eficacia hospitalización Rotarix	0,06	0,08	0,07	57.388-57.956		Los rangos se presentan en la sección de métodos de este documento relativa a la distinción entre las estrategias y se basan en los meta-análisis hechos tanto para eficacia como para efectividad
Incremento eficacia hospitalización RotaTeq	0	0,015	0,03		68.909-69.120	Los rangos se presentan en la sección de métodos de este documento relativa a la distinción entre las estrategias y se basan en los meta-análisis hechos tanto para eficacia como para efectividad
Letalidad hospitalizados	0	0,000043653	0,0000873	57.369-57.896	68.740-69.398	Sobre un total de 91.631 ingresos con rotavirus entre los años 2000-2019 se han identificado 4 fallecimientos por rotavirus. Si añadimos el diagnóstico A08.4 (inf intestinal viral sin otra especificación) se identifican 6 fallecimientos en < 5 años y si añadimos además los 2 fallecidos por rotavirus identificados mayores de 84 años sería un total de 8 fallecidos. Se aplica ese incremento del 100% y una letalidad nula en el rango inferior.
Incremento hospitalización invaginación	0	0	0,0152000	57.631-57.765	69.067-69.183	Esta variable solo se incorpora en el análisis de sensibilidad. Los casos de invaginación se han asignado al primer año de vida mediante un incremento proporcional en la tasa de hospitalización para ese año (0,77% más de hospitalizaciones). El rango superior sería el doble.
Incremento cobertura población riesgo	0	0,023	0,046	57.627-57.635	69.064-69.071	Se dobla el incremento de cobertura propuesto por Bruijning-Verhagen 2018 (75)
Cobertura población general	0,8	0,947	1	57.604-57.725	69.040-69.164	Evolución de coberturas de vacunación en España. Ministerio de Sanidad 2020.

**Análisis de sensibilidad para las variables relativas a utilidades y tasa de descuento para las dos vacunas. La referencia utilizada ha sido la comparación con la recomendación vigente en la actualidad “Vacunación a población de riesgo” frente a la “Vacunación Universal” desde la perspectiva social**

PARÁMETRO	Rango min	Dato caso base	Rango max	Rangos RCUI Rotarix®. Caso base 57.631 €/AVAC	Rangos RCUI RotaTeq®. Caso base 69.068 €/AVAC	Observaciones/Fuentes
<b>TASA DE DESCUENTO Y UTILIDADES</b>						
Utilidades: se usan los intervalos de confianza de los artículos originales						
Descuento utilidad cuidador primario caso grave	-0,0064	-0,004	-0,0016	57.155-58.115	68.473-69.672	Marlow 2015 (84)
Descuento utilidad cuidador primario caso leve	-0,00203	-0,0014	-0,00087	51.682-63.811	62.129-76.229	Se usa la desv. estándar (0,00029) (no hay IC), Hansen-Edwards 2017 (85)
Descuento utilidad cuidador primario caso moderado	-0,0023	-0,0014	-0,0003	55.500-60.468	66.320-72.752	Marlow 2015 (84)
Descuento utilidad cuidador secundario caso grave	-0,0039	-0,0028	-0,0017	57.412-57.852	68.794-69.343	Marlow 2015 (84)
Descuento utilidad cuidador secundario caso leve	-0,00203	-0,0014	-0,00087	51.682-63.811	62.129-76.229	Se usa la desv. estándar (0,00029) (no hay IC), Hansen-Edwards 2017 (85)
Descuento utilidad cuidador secundario caso moderado	-0,0027	-0,0015	-0,0002	54.825-61.015	65.452-73.464	Marlow 2015 (84)
Descuento utilidad niño caso grave	-0,0053	-0,0034	-0,0015	57.254-58.014	68.596-69.546	Marlow 2015 (84)
Descuento utilidad niño caso leve	-0,0021	-0,0011	-0,000013	48.728-71.915	58.868-85.552	Aldeisburger 2014 (83)
Descuento utilidad niño caso moderado	-0,0034	-0,0029	-0,0023	56.428-59.145	67.513-71.030	Marlow 2015 (84)
Tasa de descuento	0	3%	0,05	57.270-57.840	68.677-69.268	López Bastida 2010 (87)

**Tasas utilizadas en el cálculo de probabilidades y sus intervalos o factores de variación:**

Tasa de consulta a AP en caso base (AP\_gen): [6,97 - 53,66] (2)

Tasa de consulta a AP en pobl. riesgo (AP\_risk): [6,97 - 53,66]

Tasa de consulta a AP en pobl. de no riesgo (AP\_no\_risk): [6,97 - 53,66]

Tasa de consulta en Urgencias (URG\_gen): [15,97 - 22,07] (2)

Tasa de consulta en Urgencias en pobl. riesgo =  $URG\_gen \times OR$  de riesgo incrementado [1,6 - 5,0] (76)

Tasa de consulta en Urgencias en pobl. no de riesgo = depende también de los IC de las OR anteriores

Tasa de hospitalización: varía en función del porcentaje de infradiagnóstico asumido: 1 - 1,75

Tasa de nosocomialidad en caso base (NOS\_gen) = tasa de hospitalización \* % de nosocomiales identificados en el CMBD: varía en función de los % mínimos y máximos en 2000-2005 (24,010 - 29,4%)

Tasa de nosocomialidad en pobl. riesgo =  $NOS\_gen \times OR$  de riesgo incrementado [1,086 - 4,13] (77)

Tasa de nosocomialidad en pobl. no de riesgo = depende también de los IC de las OR anteriores

